

PCT

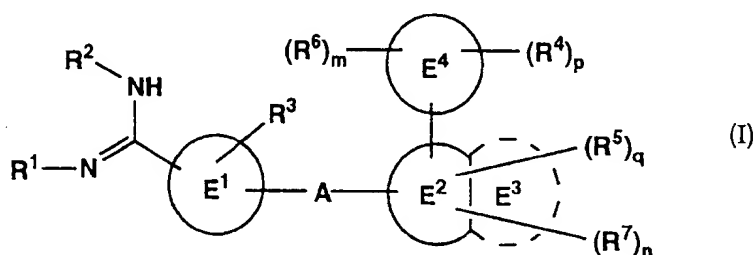
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, A61K 31/27, C07D 309/04, A61K 31/35, 31/41, C07D 257/04, 213/78, 213/81, A61K 31/44, C07D 317/68, 307/78, 307/84, 307/22, 307/68, A61K 31/34, 31/36, C07D 239/36, A61K 31/505, C07D 333/38, 333/70, A61K 31/38, C07D 405/12, 401/10, 409/04, 211/28, A61K 31/445, C07D 235/08, A61K 31/415</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO99/41231</p> <p>(43) 国際公開日 1999年8月19日(19.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00622</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月12日(12.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/76815 1998年2月17日(17.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 瀬ノ口和彦(SENOKUCHI, Kazuhiko)(JP/JP) 小川公二(OGAWA, Koji)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: AMIDINO DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 アミジノ誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤</p> <div data-bbox="483 1241 1201 1457" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: right;">(1)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel amidino derivatives represented by general formula (I) which have an inhibitory effect on blood coagulation factor VIIa and are useful as preventives and/or remedies for various vascular lesions associating accelerated coagulation activity, for example, universal intravascular coagulation syndrome, coronary thrombosis, brain infarction, brain embolism, transient cerebral ischemic attack, diseases associating cerebral vascular disorders, deep vein thrombosis, peripheral embolism, thrombus formation following artificial blood vessel operation or artificial valve replacement, diseases associating postoperative thrombus formation, reobstruction and reconstriction following coronary artery bypass, reobstruction and reconstriction following PTCA or PTCR, thrombus formation during extracorporeal circulation and glomerulonephritis. In formula (I) each symbol has the meaning as defined in the specification.</p>		

(57)要約

式 (I) で示される新規なアミジノ誘導体は、血液凝固第VIIa 因子を阻害する作用を有し、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈血栓症、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血管障害に伴う疾病、肺血管障害における疾病、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症、人工血管術後および人工弁置換後の血栓形成症、術後における血栓形成に伴う疾病、冠動脈バイパス手術後の再開塞および再狭窄、PTCAまたはPTCR後の再開塞および再狭窄、体外循環時の血栓形成、糸球体腎炎など、凝固活性の亢進を伴う各種血管障害等の予防および/または治療剤として有用である（式中の記号は明細書記載の通りの意味を表わす。）。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

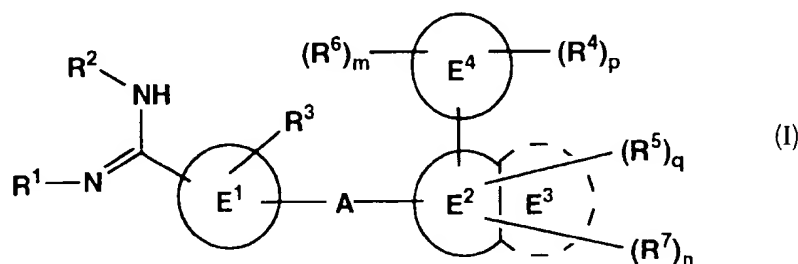
明 細 書

アミノ誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

技術分野

- 5 本発明は、一般式（I）で示されるアミノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有する血液凝固第VII a 因子阻害剤に関する。

さらに詳しくは一般式（I）



10

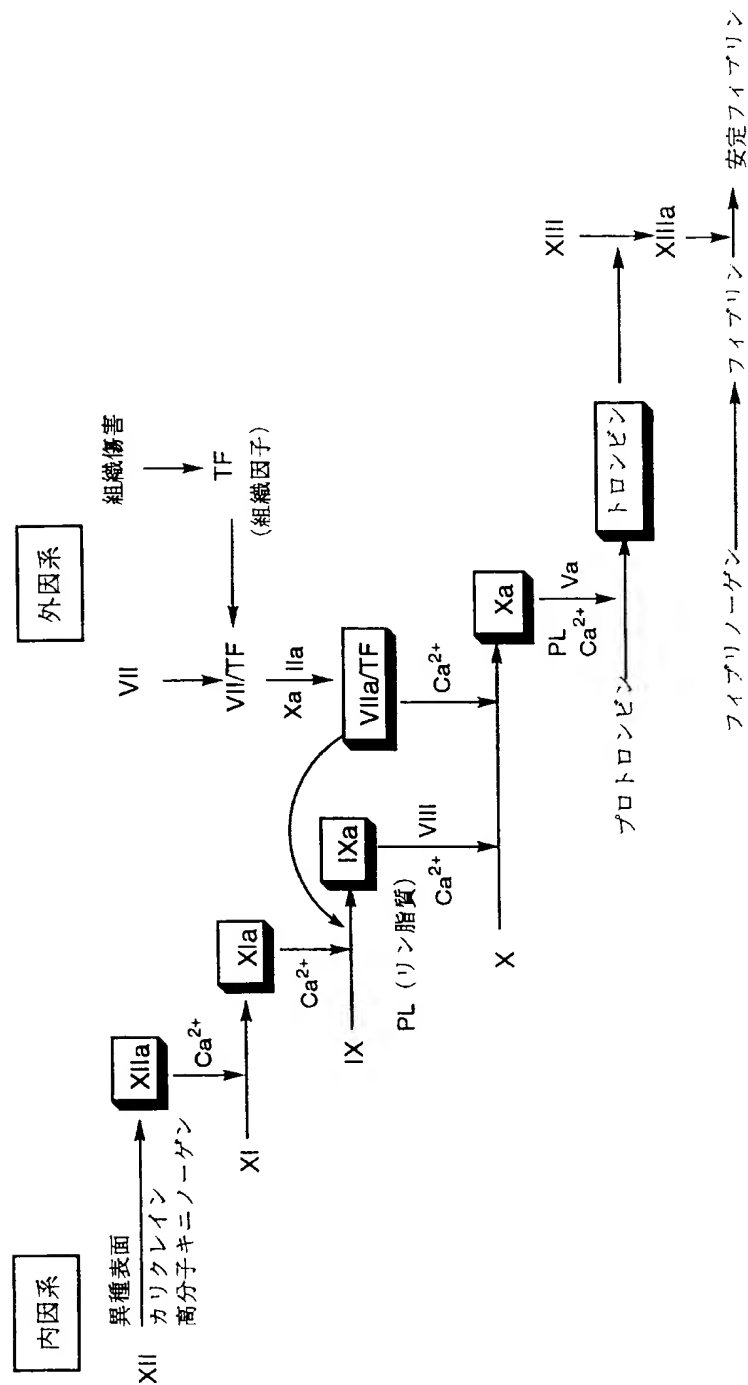
（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示されるアミノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有する血液凝固第VII a 因子阻害剤に関する。

15

背景技術

- 血液凝固反応は、血管の損傷はもとより、内毒素やその他の異物の刺激に
 応答して惹起される生体防御反応の1つである。この反応は、傷外部位で凝
 集する血小板あるいは損傷内皮細胞の膜状において、 Ca^{2+} の存在下で進行
 20 するカスケード機構からなる。血液凝固系は、8種のセリンプロテアーゼ前
 駆体（血漿プレカリクレイン、XII因子、XI因子、VII因子、IX因子、X因子、
 プロトロンビン、プロテインC）と5種のプロテインコファクター（高分子
 キニノーゲン、組織因子、VIII因子、V因子、プロテインS）および繊維状タ
 ンパクフィブリノーゲンから構成される。凝固カスケード反応で生成した

α -トロンビンが内皮細胞に情報を与えつつ不溶性フィブリンゲルを形成する。以下に血液凝固系のカスケードを示す。



- 血液凝固カスケードは、内因系と外因系の2つに大別される。内因系は、強く負電荷をおびた異種表面で作動する。しかし、生体内での異種表面となる物質が明白でないため、内因系凝固の止血への寄与はいまだ確立されていない。一方、外因系は血管の破綻や内毒素の刺激により露出された組織因子が、
- 5 血液凝固第VII a 因子（以下、F VII a と略す。）と複合体を形成することにより始まる。この複合体は、第X因子および第IX因子を活性化する段階で内因系と合流する。

一般には以下に示す理由により、外因系凝固反応の方が生理的凝固あるいは病態時の凝固亢進に関し重要であると言われている。

- 10 1) 組織因子 (TF) は正常状態においても生体内でその存在が認められる。
2) 血管内皮細胞、単球などではエンドトキシンなどの刺激によりTFの発現が誘導される。
3) 動脈硬化症のプラーク中の泡沫細胞においてもTFの発現が認められ、局所的な凝固の活性化に関与していると考えられている。
- 15 また、抗凝固薬として知られているワーファリンは多因子の産生やプロテインC、プロテインSの産生をも阻害し、ヘパリン等のトロンビン阻害剤の作用点は、凝固カスケードの下流部分であるため過剰の凝固抑制が起こること、トロンビン生成に至る凝固因子の消費は抑制しないことから、これらの薬剤は臨床において出血傾向があることが問題となっている。
- 20 一方、F VII a は凝固カスケードにおいて、外因系の最上流に位置するので、F VII a 阻害剤は内因系凝固経路の機能を残したまま、主として外因系凝固経路を阻害することができると考えられる。

- このことから、F VII a 阻害剤は既存のトロンビン阻害剤とは異なり、内因系凝固経路が残っているため、出血に対する抵抗性が残っていると考えられる。よって、副作用である出血性の軽減が期待される。
- 25

F VII a 阻害剤は外因系凝固活性を抑制することから、外因系凝固機構が関与する血栓形成に伴う病態の予防および／または治療剤として有用であると考えられる。例えば、適応が考えられる疾患としては、汎発性血管内凝固症

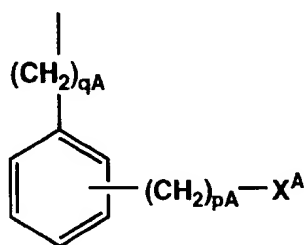
- 候群、冠動脈血栓症（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血管障害に伴う疾病、肺血管障害における疾病（肺梗塞、肺塞栓等）、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症、人工血管術後および人工弁置換後の血栓形成症、術後における血栓形成に伴う疾病、冠動脈バイパス手術後の再閉塞および再狭窄、経皮経管冠動脈形成術（PTCA：percutaneous transluminal coronary angioplasty）または冠動脈血栓溶解療法（PTR：percutaneous transluminal coronary recanalization）後の再閉塞および再狭窄、体外循環時の血栓形成、糸球体腎炎など、凝固活性の亢進に伴う各種血管障害が挙げられる。

10

(1) WO 9 6 2 0 6 8 9 号明細書には、一般式 (A)



- 15 (式中、 A^A は $-BY^1AY^2A$ （基中、 Y^1A および Y^2A はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $C1\sim 8$ アルコキシを表わす。）、 $-COOR^3A$ （基中、 R^3A は水素原子、 $C1\sim 8$ アルキルを表わす。）を表わし、 R^2A は

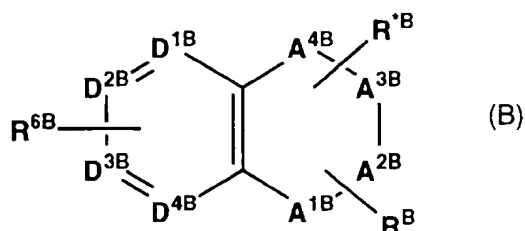


20

（基中、 pA は $0\sim 2$ を表わし、 qA は $0\sim 4$ を表わし、 X^A は $C(NH)NHR^{14A}$ （基中、 R^{14A} は水素原子、 $C1\sim 4$ アルキルを表わす。）を表わし、

Z^A は $(CH_2)_{m_A}CONR^{8A}$ 、 $(CH_2)_{m_A}CSNR^{8A}$ 、 $(CH_2)_{m_A}SO_2NR^{8A}$ 、 $(CH_2)_{m_A}CO_2$ 、 $(CH_2)_{m_A}CSO$ 、 $(CH_2)_{m_A}SO_2O$ を表わし、 R^{8A} は水素原子、C 1～8 アルキルを表わし、 m_A は0～6を表わし、

- 5 R^{1A} は $(CH_2)_{p_A}$ アリール (p_A は0～2を表わし、アリールはフェニル、ナフチル、ビフェニルを表わし、1～3個の $(CH_2)_{w_A}CO_2R^{8A}$ 、 $(CH_2)_{w_A}CONR^{8A}R^{9A}$ で置換されていてもよく、 w_A は0～5を表わし、 R^{8A} および R^{9A} は水素原子、C 1～8 アルキル基を表わす。)で示されるボラン酸誘導体がトロンビン、FXa、FVIIa阻害活性を有していることが記載されている(ただし、各基の説明は必要な部分を記載した。)
- 10 (2) WO 9 4 2 9 2 7 3 号明細書には、一般式 (B)



- 15 (式中、A^{1B}ないしA^{4B}は、所望により、O、SおよびNの群から選択される2個までのヘテロ原子を含有してもよい、飽和または不飽和の、可能な置換6員環を形成し、
- D^{1B}ないしD^{4B}は、所望により、2個までの窒素原子を含有してもよい、可能な置換芳香族6員環を形成し、D^{1B}—D^{4B}はCR^{11B}またはNであり、
- 20 R^BはR^{7B}の群、またはQ^B—C 1～4 アルキル、Q^B—C 2～4 アルケニル、Q^B—C 2～4 アルキニルより選択される少なくとも1個の置換基であり、

R^*B はH、 $Q^B-C1\sim6$ アルキル、 Ar^B または Het^B であり、

Q^B はH、 $C3\sim6$ シクロアルキル Het^B または Ar^B であり、

R^6B は $WB-(CR'^B_2)_{qB}-Z^B-(CR'^BR^{10B})_{rB}-UB-(CR'^B_2)_{sB}-VB-$ であり、

5 R^7B は $-COR^8B$ 、 $-PO(OR'^B)_2$ および Tet^B であり、

R^8B は $-OR'^B$ 、 $-NR'^BR''B$ 、 $-NR'^BOR'^B$ であり、

R^{10B} はH、 $C1\sim4$ アルキルまたは $-NR'^BR''B$ であり、

R^{11B} は $Q^B-C0\sim6$ アルキルであり、

R'^B 、 $R''B$ はH、 $C1\sim6$ アルキル、 $C3\sim7$ シクロアルキル- $C0\sim4$ ア

10 ルキルまたは $Ar^B-C0\sim4$ アルキルであり、

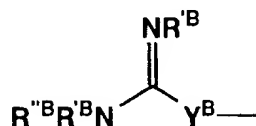
UB および VB は存在しないか、または $CONR'^B$ 、 NR'^BCO 、 $S(O)_n$

BNR'^B 、 $NR'^BS(O)_{nB}$ 、 $NR'^BCR'^B_2$ 、 $CR'^B_2NR'^B$ 、 CR'^B_2

O 、 OCR'^B_2 、 $C\equiv C$ または $CR'^B=CR'^B$ であり、

WB は

15



であり、

Y^B は不在、SまたはOであり、

Z^B は $(CH_2)_{tB}$ 、 Het^B 、 Ar^B または $C3\sim7$ シクロアルキルであ

20 り、

nB は0~3であり、

qB は0~3であり、

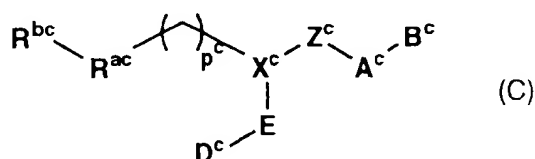
rB は0~2であり、

sB は0~2であり、

t Bは0～2を意味する。)で示される化合物またはその医薬上許容される塩が、GPIIb-IIIaレセプターの阻害活性を有していることが記載されている(ただし、各基の説明は必要な部分を記載した。)

また、WO9300095号およびWO9412478号明細書でも類似の化合物がGPIIb-IIIaレセプターの阻害活性を有していることが記載されている。

(3) WO9730971号明細書には、一般式(C)



10

(式中、D^cはCN、C(=NR^{7c})NR^{8c}R^{9c}、NHC(=NR^{7c})NR^{8c}R^{9c}、NR^{8c}CH(=NR^{7c})等；E^cはフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル等；R^{ac}は単結合またはCH=CH；R^{bc}はC(O)R^cあるいはG^c；G^cはH、OG^{1c}、SG^{1c}、NG^{1c}G^{2c}等；G^{1c}はH、C1-6アルキル等；G^{2c}はH、C1-6アルキル；R^cはH、OH、C1-6アルコキシ等；R^{7c}はH、OH、C1-6アルキル、C1-6アルキルカルボニル、C1-6アルコキシ、C1-4アルコキシカルボニル等；R^{8c}およびR^{9c}はH、C1-6アルキル、(CH₂)_n-フェニル；X^cはCHCH(R^{1c})、N等；Z^cは(CH₂)_n、C(=O)等；p^cは1から4の整数；A^cはベンジル、C3-10の炭素環、5-10員のヘテロ環；B^cはH、C1-6アルキル、ベンジル、C3-10の炭素環、5-10員のヘテロ環等を表わす。)で示される化合物が、FXa阻害作用を有することが記述されている。

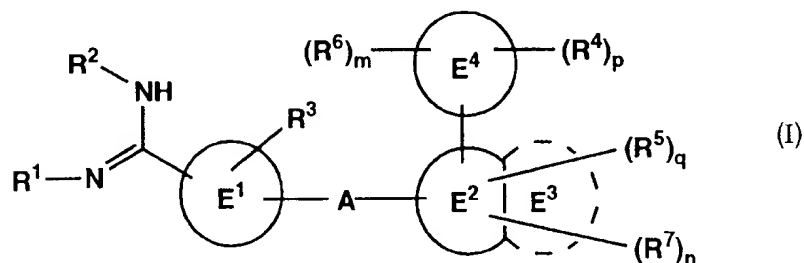
15

20

発明の開示

本発明者らは、血液凝固第VII a 因子阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示される本発明化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

- 5 本発明は、
(1) 一般式 (I)



- 10 (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、
 1) 水素原子、
 2) 水酸基、
 3) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
 4) C 2 ~ 4 アルケニルオキシカルボニル基、
 15 5) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニルオキシ基、または
 6) $-\text{COO}-$ (C 1 ~ 4 アルキル) $-\text{フェニル}$ 基を表わし (ただし、 R^1 が水素原子以外の基を表わすとき、 R^2 は水素原子を表わし、 R^2 が水素原子以外の基を表わすとき、 R^1 は水素原子を表わす。)、
 R^3 は
 20 1) 水素原子、
 2) C 1 ~ 4 アルキル基、
 3) 水酸基、
 4) $-\text{O}-$ (C 1 ~ 4 アルキル) $-\text{フェニル}$ 基、または

- 5) ハロゲン原子を表わし、
- E¹環は
- 1) 5～7員の不飽和炭素環、または
 - 2) 5～7員の不飽和ヘテロ環を表わし、
- 5 E²環は
- 1) 5～7員の不飽和炭素環、または
 - 2) 5～7員の不飽和ヘテロ環を表わし、
- E³環は
- 1) 存在しないか、
- 10 2) 5～7員の不飽和または飽和の炭素環、または
- 3) 5～7員の不飽和または飽和のヘテロ環を表わし、
- E⁴環は、
- 1) 5～6員の不飽和炭素環、または
 - 2) 5～6員の不飽和ヘテロ環を表わし、
- 15 R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、
- 1) -COOR⁸基（基中、R⁸は水素原子、C¹～8アルキル基、
-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または-（C¹～4アルキル）
-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。） 、
 - 2) -（C¹～4アルキル）-COOR⁹基（基中、R⁹は水素原子、
20 C¹～8アルキル基、-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または
-（C¹～4アルキル）-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。） 、
 - 3) -（C²～4アルケニル）-COOR¹⁰基（基中、R¹⁰は水素原子、
C¹～8アルキル基、-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または
-（C¹～4アルキル）-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。） 、
 - 25 4) -O-（C¹～4アルキル）-COOR¹¹基（基中、R¹¹は水素原子、
C¹～8アルキル基、-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または
-（C¹～4アルキル）-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。） 、

- 5) $-CONR^{12}R^{13}$ 基 (基中、 R^{12} は水素原子または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わし、 R^{13} は水酸基、 $-O-(C1 \sim 4$ アルキル) - フェニル基またはシアノ基を表わす。)、
- 6) $-P(O)(OR^{14})_2$ 基 (基中、 R^{14} は水素原子、 $C1 \sim 4$ アルキル基、または $-(C1 \sim 4$ アルキル) - フェニル基を表わす。)、または
- 7) $C1 \sim 8$ のアルキル基が置換しているか、またはしていないテトラゾール-5-イル基を表わし、
- p および q はそれぞれ独立して、0 または $1 \sim 2$ の整数を表わすが、 $p + q$
- 10) は 1 または 2 であり、
- R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、
- 1) 水素原子、
 - 2) $C1 \sim 8$ アルキル基、
 - 3) ニトロ基、
 - 15) 4) シアノ基、
 - 5) ハロゲン原子、
 - 6) $-(C1 \sim 4$ アルキル) - $O-(C1 \sim 4$ アルキル) - フェニル基、
 - 7) $-NR^{15}R^{16}$ 基 (基中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子または $C1 \sim 8$ アルキル基を表わす。)、
 - 20) 8) $-OR^{17}$ 基 (基中、 R^{17} は水素原子、 $C1 \sim 8$ アルキル基、 CF_3 基、 $C2 \sim 5$ アシル基、 $-(C1 \sim 4$ アルキル) - フェニル基、 $-(C1 \sim 4$ アルキル) - OH 基、 $-(C1 \sim 4$ アルキル) - $O-(C1 \sim 4$ アルキル) 基、または $-(C1 \sim 4$ アルキル) - $O-(C1 \sim 4$ アルキル) - $O-(C1 \sim 4$ アルキル) 基を表わす。)、
 - 25) 9) $-(C1 \sim 4$ アルキル) - OR^{17} 基 (基中、 R^{17} は前記と同じ意味を表わす。)、または
 - 10) $-J^1-J^2$ 基 (基中、 J^1 は

- (1) $-\text{CONR}^{18}-$ 基 (基中、 R^{18} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (2) $-\text{NR}^{19}\text{CO}-$ 基 (基中、 R^{19} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- 5 (3) $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}-$ 基 (基中、 R^{20} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (4) $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2-$ 基 (基中、 R^{21} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (5) $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-\text{NR}^{22}-$ 基 (基中、 R^{22} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- 10 (6) $-\text{CO}-$ 基、または
- (7) $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-\text{NR}^{23}\text{CO}-$ 基 (基中、 R^{23} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)を表わし、
- J^2 は
- 15 (1) 以下の (i) ～ (x) から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよいC 1～15 アルキル基:
- (i) $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-\text{OR}^{24}$ 基で置換されているか、
 されていないC 3～7 シクロアルキル基、
- (ii) フェニル基、
- 20 (iii) 5～7 員の飽和ヘテロ環 (前記ヘテロ環はカルボキシ基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。)、
- (iv) OR^{24} 基 (基中、 R^{24} は水素原子、C 1～4 アルキル基、
 $-\text{COO}-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-$ フェニル基、C 2～5 ア
 25 シル基、または $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-$ フェニル基を表わす。)、
- (v) $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 基 (基中、 R^{25} は水素原子またはC 1～4 ア

- ルキル基を表わし、 R^{26} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、
 $-COO-(C1\sim4\text{アルキル})$ -フェニル基、イミノ ($C1\sim4$ アルキル) 基、または $C1\sim4$ アルコキシカルボニル
 基を表わす。)、
- 5 (vi) $-S(O)_r-(C1\sim4\text{アルキル})$ 基 (基中、 r は $0\sim2$ を
 表わす。)、
- (vii) $-COOR^{27}$ 基 (基中、 R^{27} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキ
 ル基または $-(C1\sim4\text{アルキル})$ -フェニル基を表わす。)、
- 10 (viii) $-CONR^{28}R^{29}$ 基 (基中、 R^{28} および R^{29} は、それ
 ぞれ独立して、(i)水素原子、(ii) $C1\sim4$ アルキル基、(iii)水酸
 基、あるいは(iv)水酸基、フェニル基または $NR^{25}R^{26}$ 基か
 ら選ばれる基1個で置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わす
 か、あるいは R^{28} 基と R^{29} 基はそれらが結合する窒素原子
 と一緒になって、 $5\sim6$ 員の窒素含有飽和ヘテロ環を表わ
 15 す。)、
- (ix) ハロゲン原子、
- (x) トリハロメチル基、
- (2) $C2\sim8$ アルケニル基、
- (3) $C1\sim4$ アルキル基、 $-COOR^{27}$ 基 (R^{27} 基は前記と同じ意味
 20 を表わす。)、 $-(C1\sim4\text{アルキル})-OR^{24}$ 基 (R^{24} 基は前
 記と同じ意味を表わす。) から選ばれる基 $1\sim3$ 個で置換されてい
 るか、またはされていない $C5\sim7$ シクロアルキル基、
- (4) $-NR^{25}R^{26}$ 基 (R^{25} および R^{26} 基は前記と同じ意味を表わ
 す。)、または
- 25 (5) $C1\sim4$ アルキル基、オキシ基、イミノ ($C1\sim4$ アルキル) 基か
 ら選ばれる基 $1\sim3$ 個で置換されているか、またはされていない 5
 ~6 員の飽和ヘテロ環を表わすか、

または、 R^{18} 基と J^2 基がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $C^{1\sim 8}$ アルキル基、 $C^{2\sim 8}$ アルケニル基または $-COOR^{27}$ 基(R^{27} 基は前記と同じ意味を表わす。)から選ばれる基1~3個で置換されているか、またはされていない窒素含有飽和ヘテロ環を表わし、

5 m は1~3の整数を表わし、

n は1~3の整数を表わし、

2つの R^6 基は E^4 環上の隣り合う炭素原子2個と一緒にあって、5~6員の不飽和炭素環、または5~6員の飽和ヘテロ環を形成してもよく(形成された環は1~3個の R^4 基および R^6 基で置換されてもよい。)、

10 A は

1) エチレン基、

2) ビニレン基、

3) エチニレン基、

4) $-O-CH_2-$ 基、

15 5) $-CH_2-O-$ 基、

6) $-NR^{30}CO-$ 基(基中、 R^{30} は水素原子または $C^{1\sim 4}$ アルキル基を表わす。)、

7) $-NR^{31}CHR^{32}-$ 基(基中、 R^{31} は水素原子または $C^{1\sim 4}$ アルキル基を表わし、 R^{32} は水素原子、シアノ基、 $COOR^{36}$ 基(基中、
20 R^{36} は水素原子または $C^{1\sim 4}$ アルキル基を表わす。)、または
 $CONR^{37}R^{38}$ 基(基中、 R^{37} および R^{38} はそれぞれ独立して、
水素原子または $C^{1\sim 4}$ アルキル基を表わす。))を表わす。)、

8) $-CH_2-NR^{33}-$ 基(基中、 R^{33} は水素原子または $C^{1\sim 4}$ アルキル基を表わす。)、

25 9) $-S-CH_2-$ 基、

10) $-CH_2-S-$ 基、

1 1) $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$ 基 (基中、 R^{34} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。)、または

1 2) $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ 基 (基中、 R^{35} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。)を表わす。)

- 5 で示されるアミノ誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、
 (2) 一般式 (I) で示される化合物を有効成分として含有する血液凝固第
 VII a 因子阻害剤、および
 (3) 一般式 (I) で示される化合物の製造方法に関する。

10

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。
例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、
15 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性
 体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低
 極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、す
 べて本発明に含まれる。

- 一般式 (I) 中、 R^3 、 R^{12} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、
20 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、
 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} によって表わされる
 C 1～4 アルキル基、 R^1 、 R^2 、 R^{24} 、 R^{26} によって表わされる
 $-\text{COO}-$ (C 1～4 アルキル) $-\text{フェニル}$ 基中のC 1～4 アルキル基、
 R^3 、 R^{13} によって表わされる $-\text{O}-$ (C 1～4 アルキル) $-\text{フェニル}$ 基中
25 のC 1～4 アルキル基、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{27} 、
 R^{28} 、 R^{29} によって表わされる $-(\text{C 1～4 アルキル})-\text{フェニル}$ 基中の
 C 1～4 アルキル基、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{17} によって表わされる

- (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R⁴、R⁵によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — COOR⁹ 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R⁴、R⁵によって表わされる — O — (C 1 ~ 4 アルキル) — COOR¹¹ 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R⁶、R⁷によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) — フェニル基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R¹⁷、R²⁸、R²⁹によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — OH 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R¹⁷によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、J¹によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — NR²² — 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、J¹によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — NR²³CO — 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、J²基中の — S(O)_r — (C 1 ~ 4 アルキル) 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、J²基中の C 1 ~ 4 アルキル基、J²基中の — (C 1 ~ 4 アルキル) — R²⁴ 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、J²基中および R²⁶基によって表わされるイミノ (C 1 ~ 4 アルキル) 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R⁶、R⁷によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — OR¹⁷ 基中の C 1 ~ 4 アルキル基、R²⁸、R²⁹によって表わされる — (C 1 ~ 4 アルキル) — NR²⁵R²⁶ 基中の C 1 ~ 4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。
- 20 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹⁵、R¹⁶、J²によって表わされる C 1 ~ 8 アルキル基、窒素含有飽和ヘテロ環の置換基および R⁴、R⁵によって表わされるテトラゾール環の置換基としての C 1 ~ 8 アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基である。
- 25 R¹、R²によって表わされる C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基中の C 1 ~ 4 アルコキシ基、R¹、R²によって表わされる C 1 ~ 4 アルコキシカルボニ

ルオキシ基中のC 1～4アルコキシ基、およびJ²によって表わされる5～7員の飽和ヘテロ環の置換基であるC 1～4アルコキシカルボニル基中のC 1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基である。

- 5 R¹、R²によって表わされるC 2～4アルケニルオキシカルボニル基中のC 2～4アルケニル基、R⁴、R⁵によって表わされる－(C 2～4アルケニル)－COOR¹⁰基中のC 2～4アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびこれらの異性体基である。

- 10 R⁶、R⁷によって表わされるハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

J²基中のトリハロメチルとは、ハロゲン原子、つまりフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子3個で置換されたメチル基である。

- 15 J²基中の置換基としてのC 3～7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。

J²によって表わされるC 5～7シクロアルキル基とは、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。

R¹⁷、R²⁴によって表わされるC 2～5アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体基である。

- 20 E¹、E²、E³によって表わされる5～7員の不飽和炭素環とは、シクロペンタジエン、ベンゼン、シクロヘプタトリエン等が挙げられる。

E³によって表わされる5～7員の飽和炭素環とは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが挙げられる。

- 25 E⁴によって表わされる5～6員の不飽和炭素環、および2つのR⁶基によって形成される5～6員の不飽和炭素環とは、シクロペンタジエン、ベンゼンが挙げられる。

E¹、E²、E³によって表わされる5～7員の不飽和または飽和のヘテロ

- 環、J²基中5～7員の飽和ヘテロ環とは、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員の不飽和または飽和のヘテロ環を表わす。例えば、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員の不飽和または飽和のヘテロ環としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン等が挙げられる。

E⁴によって表わされる5～6員の不飽和ヘテロ環とは、1個の酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含む5～6員の不飽和ヘテロ環を表わす。例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンが挙げられる。

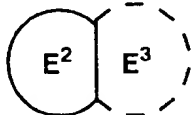
- 25 J²によって表わされる5～6員の飽和ヘテロ環とは、酸素原子および／または窒素原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和ヘテロ環を表わす。例えば、オキソラン、オキサン、ピロリジン、ピペリジン、ジオキソラン、ジオキサン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジ

ン、モルホリンが挙げられる。

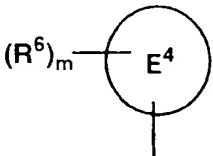
R¹⁸とJ²がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって表わす窒素含有飽和ヘテロ環、およびR²⁸とR²⁹がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって表わす窒素含有飽和ヘテロ環とは、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個、または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する5～6員の飽和ヘテロ環を表わす。例えば、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンが挙げられる。

2つのR⁶基によって形成される5～6員の飽和ヘテロ環とは、酸素原子、硫黄原子および/または窒素原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和ヘテロ環を表わす。例えば、オキサラン、オキサン、ピロリジン、ピペリジン、チオラン、チアン、ジオキサラン、ジオキサン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジチオラン、ジチアン、ピペラジン、オキサチアン、モルホリン、チオモルホリンが挙げられる。

15

一般式(I)中、によって表わされる環としては、E³環

が存在しない場合、すなわちE²環のみ環を表わすとき、およびE²環およびE³環の両方が、それぞれ環を表わすときがある。具体的な環として、ベンゼン、ナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、インダン、ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、1, 3-ジオキサインダン、ベンゾチオフェン、ピリジン、ピリミジン、イソキノリン、チオフェン、フランが挙げられ、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、フランが好ましい。

一般式 (I) 中、によって表わされる環としては、ベン

ゼン、ナフタレン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、1, 3-ジオキサイン
ダン、ピリジン、フラン、チオフェンが好ましく、ベンゼン、ピリジン、フ
ラン、チオフェンが特に好ましい。

- 5 一般式 (I) 中、 R^4 および R^5 基が表わす基はすべて好ましいが、
 $COOR^8$ 基がより好ましい。

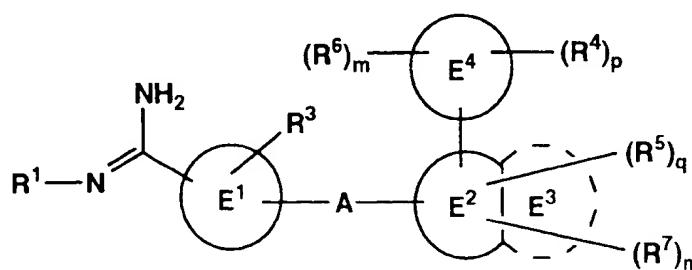
また、特に 1 個の R^4 基は、 E^4 環上のオルト位に結合するのが好ましい。

一般式 (I) 中、 R^6 基が表わす基はすべて好ましいが、少なくとも 1 個
の R^6 基は $-J^1-J^2$ 基であることがより好ましい。

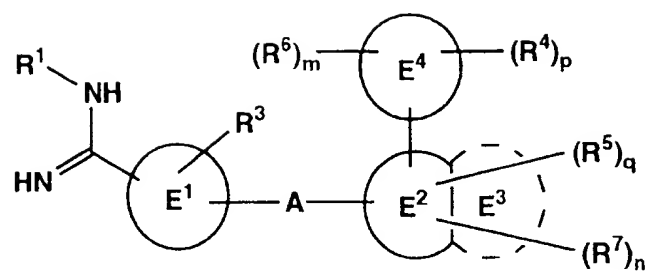
- 10 一般式 (I) 中、 R^7 基が表わす基はすべて好ましいが、少なくとも 1 個
の R^7 基は水素原子、 $C^1 \sim 4$ アルキル基、ニトロ基、 $NR^{15}R^{16}$ 基、
 OR^{17} 基、 $-(C^1 \sim 4 \text{ アルキル})-OR^{17}$ 基であることが好ましい。

一般式 (I) 中、 A 基が表わす基はすべて好ましいが、 $-CH_2-O-$ 基、
 $-NR^{30}CO-$ 基、 $-NR^{31}CHR^{32}-$ 基がより好ましい。

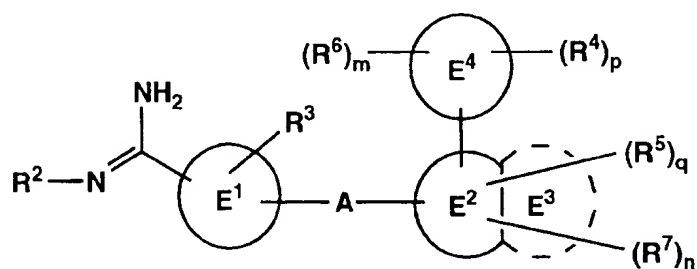
- 15 一般式 (I) で示される化合物のうち、



で示される化合物と

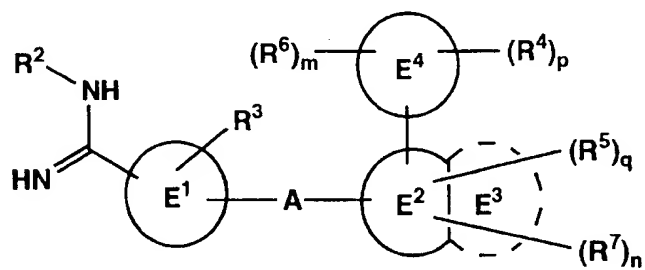


で示される化合物、および



5

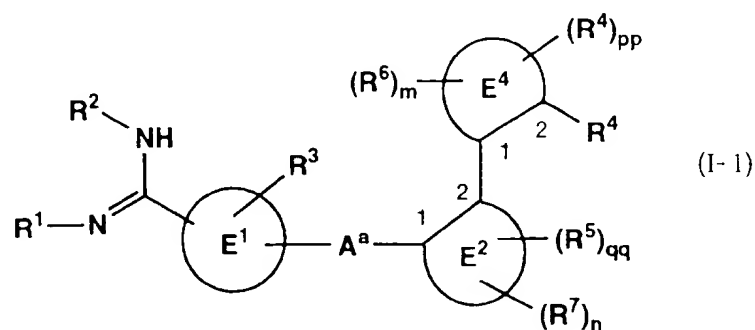
で示される化合物と



10

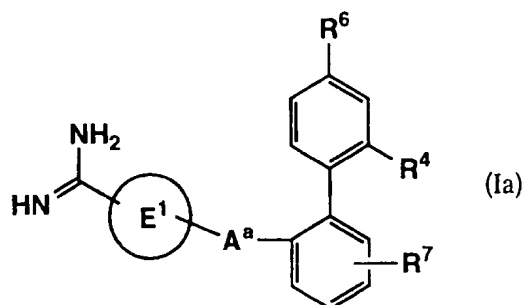
で示される化合物は、等価の関係である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-1) :

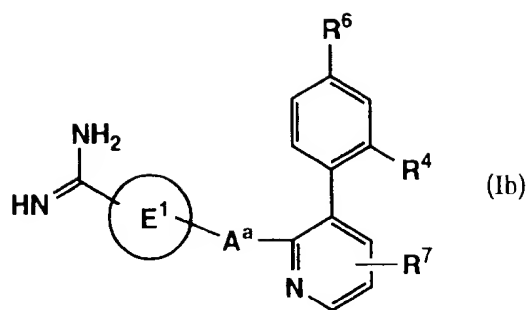


(式中、 A^a は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{NR}^{30}\text{CO}-$ 基(基中、 R^{30} は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{NR}^{31}\text{CHR}^{32}-$ 基(基中、 R^{31} および R^{32} は前記と同じ意味を表わす。))を表わし、 pp および qq はそれぞれ独立して、 $0\sim 1$ を表わすが、 $pp+qq$ は 0 または 1 であり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 E^2 環の A^a 基および E^4 環への置換位置はオルト位であり、 E^4 環の E^2 環および必須である1個の R^4 の置換位置はオルト位である。)で示される化合物が挙げられる。

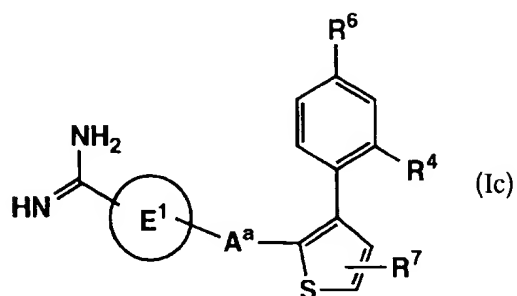
10 より好ましい化合物としては、一般式(Ia)：



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
15 一般式(Ib)：

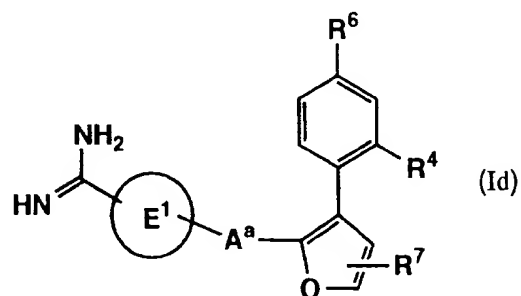


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I c) :



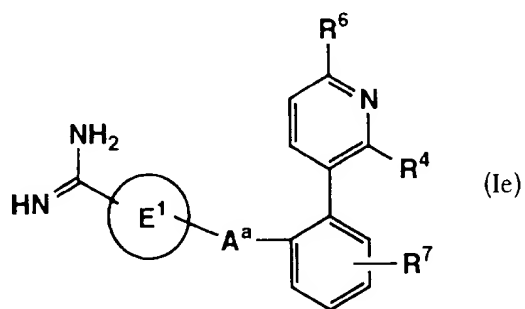
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I d) :

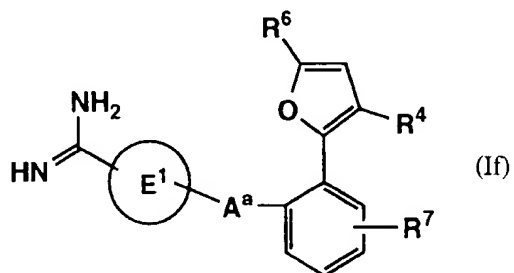


10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I e) :

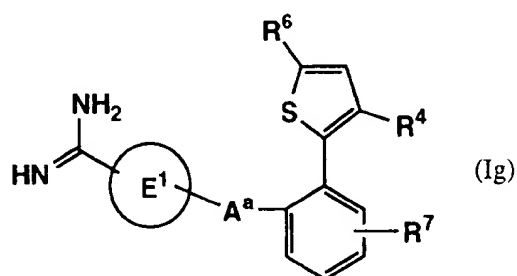


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I f) :



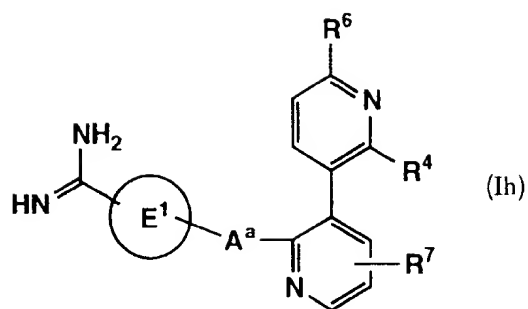
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I g) :

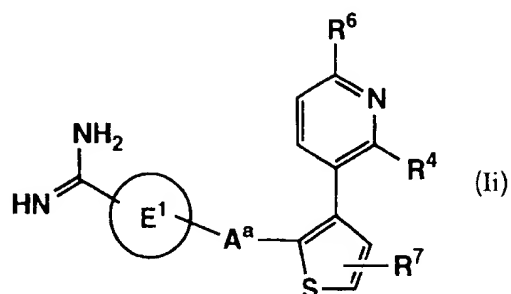


10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I h) :



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I i) :

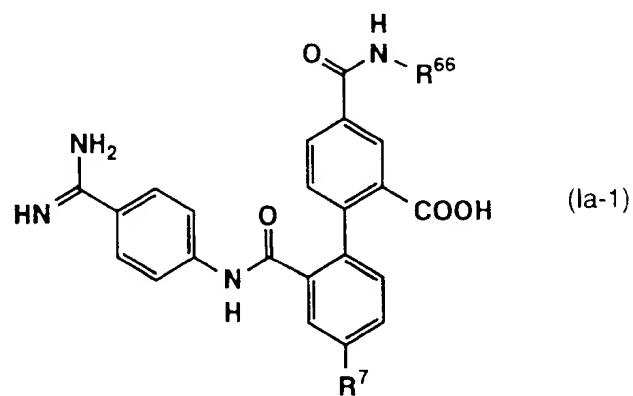


5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
その非毒性塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

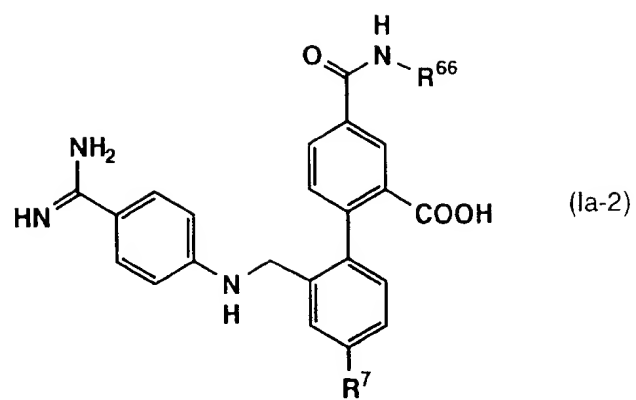
具体的な化合物としては、以下の表 1 ~ 表 2 7 に記載の化合物、それらの
10 非毒性塩、それらの水和物および実施例に記載した化合物が挙げられる。な
お、以下に示す具体的な化合物は、不斉炭素の存在によって生じる異性体、
すなわち、R 体、S 体、および R S 体も含むものとする。

表 1



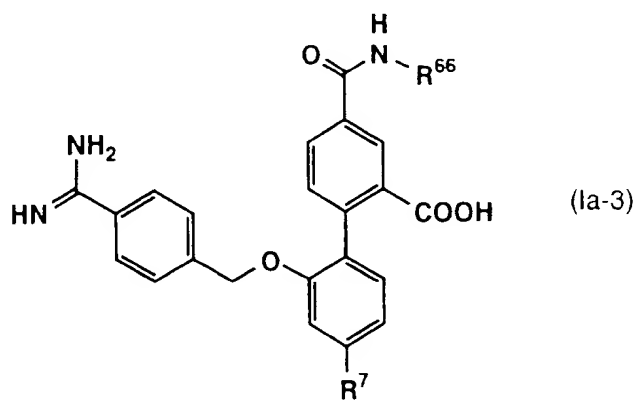
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2



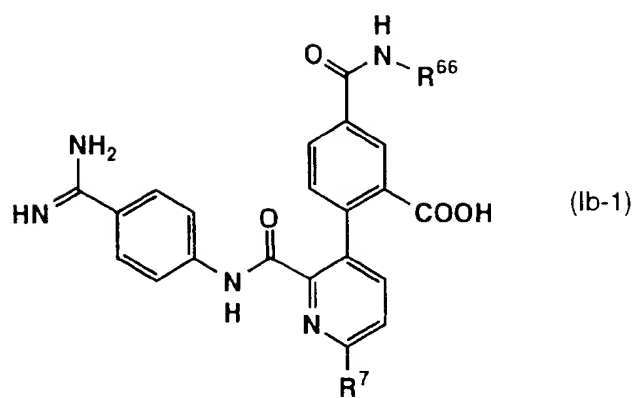
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 3



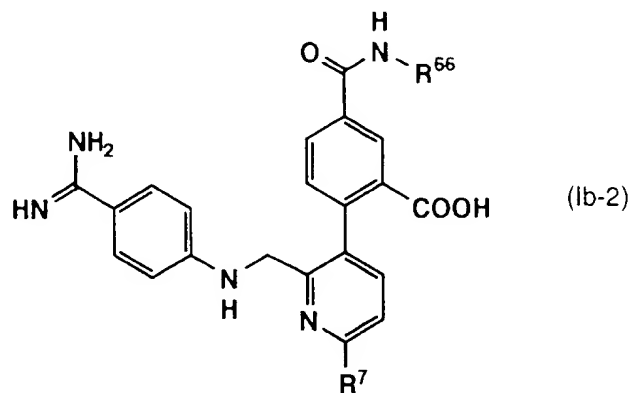
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 4



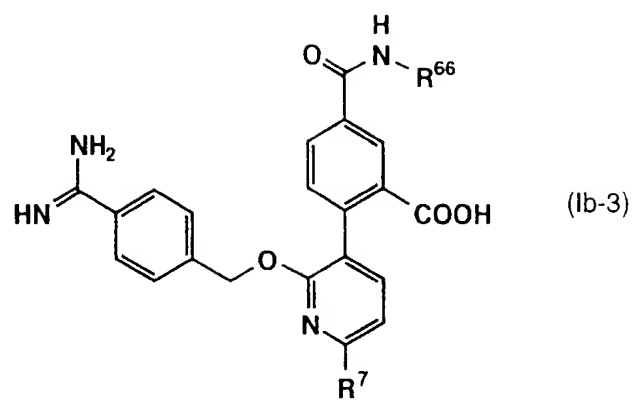
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 5



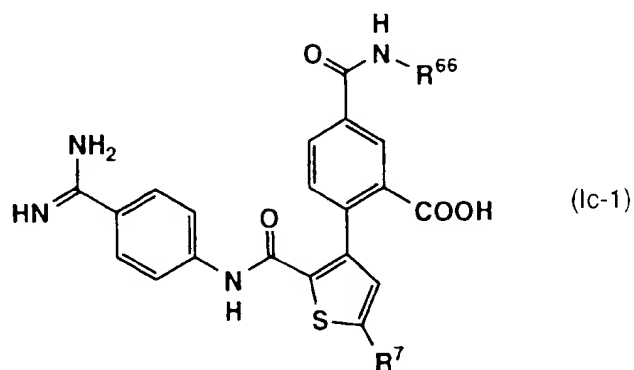
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 6



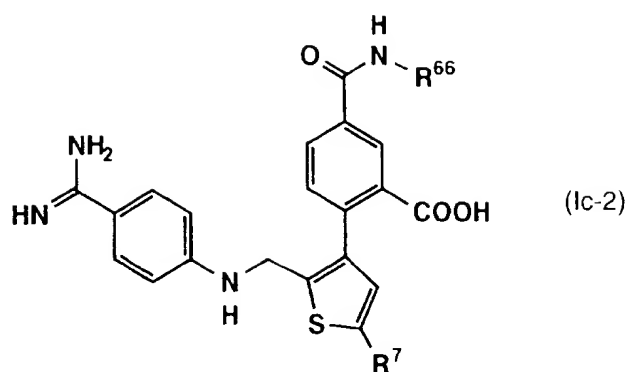
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 7



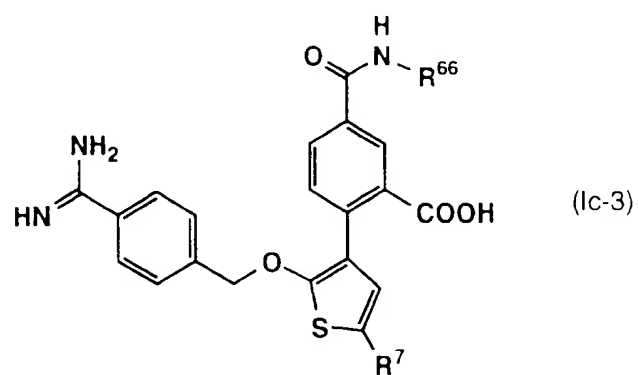
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 8



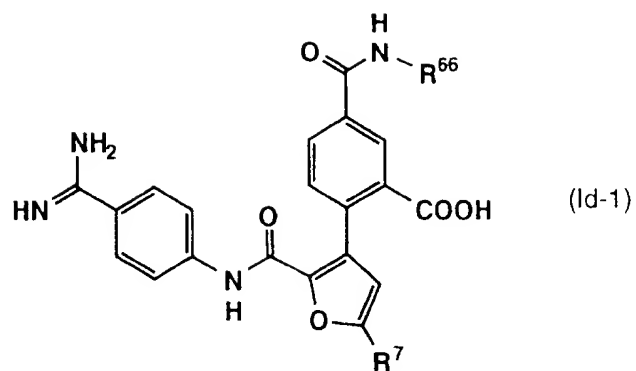
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 9



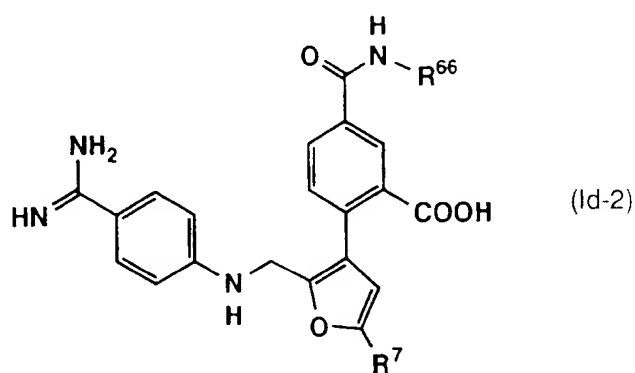
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 0



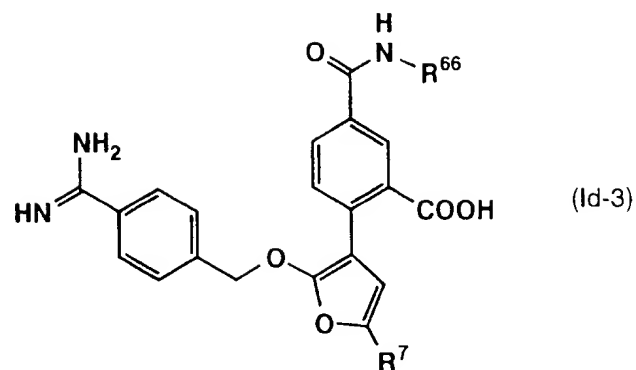
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 1



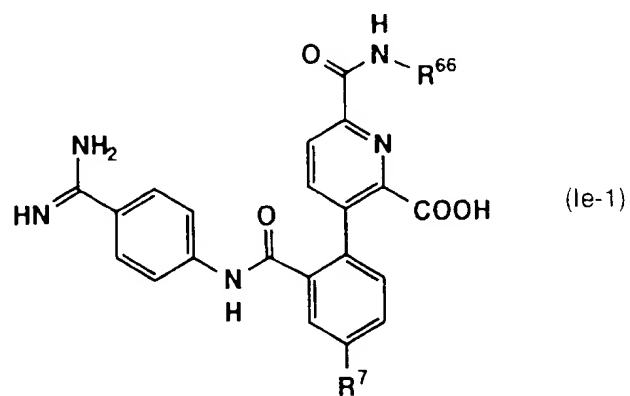
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 2



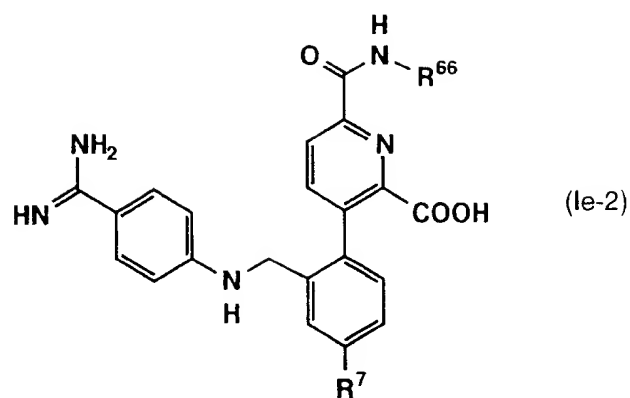
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 3



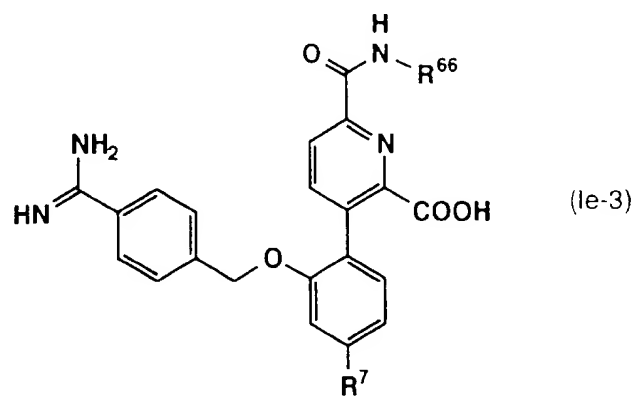
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 4



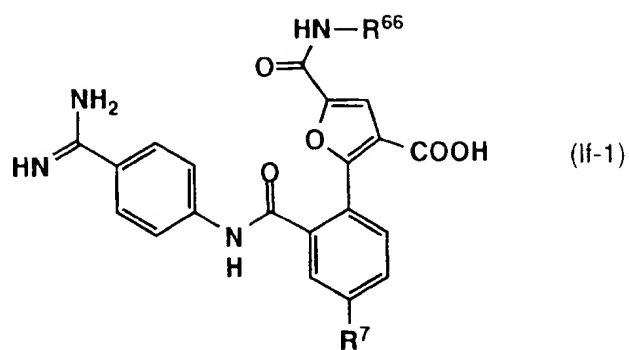
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 5



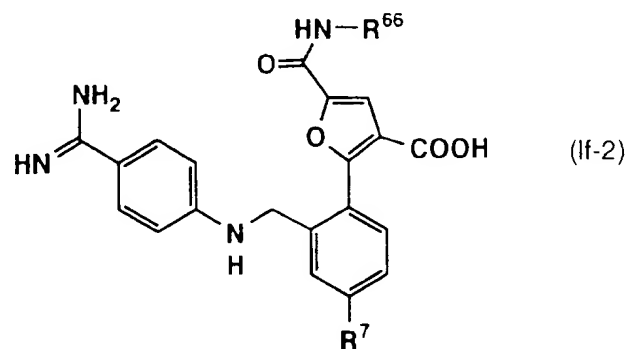
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 6



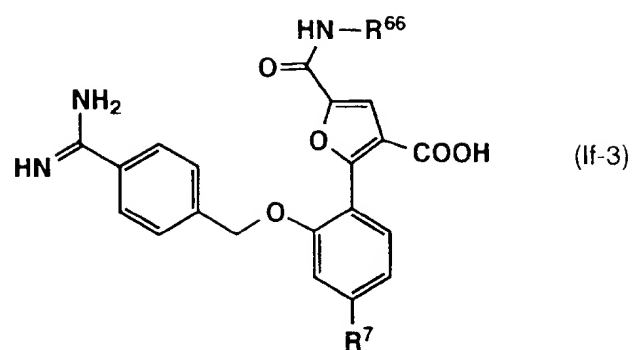
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 7



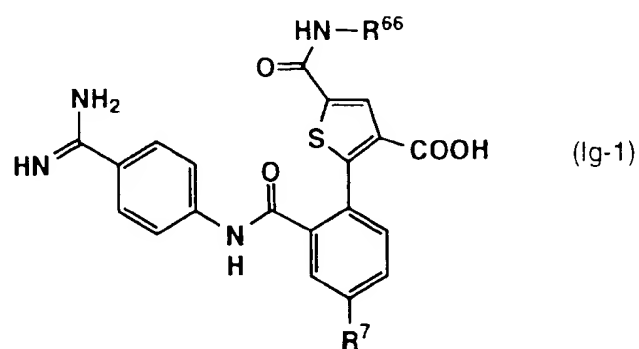
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 8



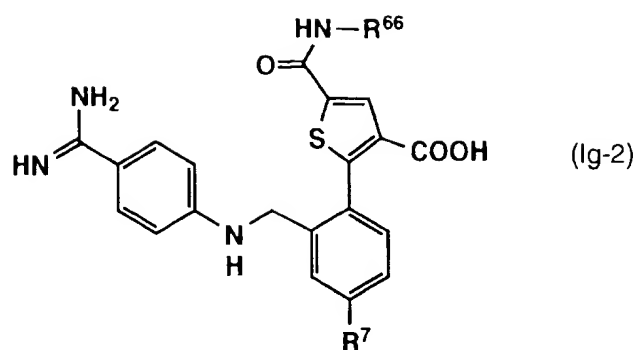
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 1 9



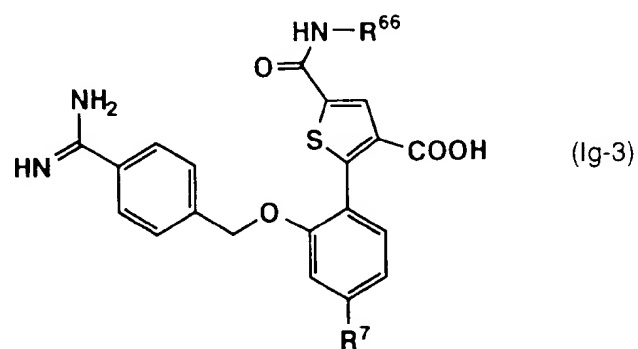
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 0



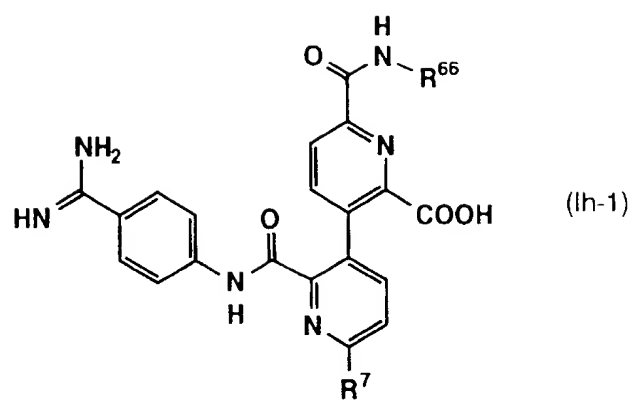
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 1



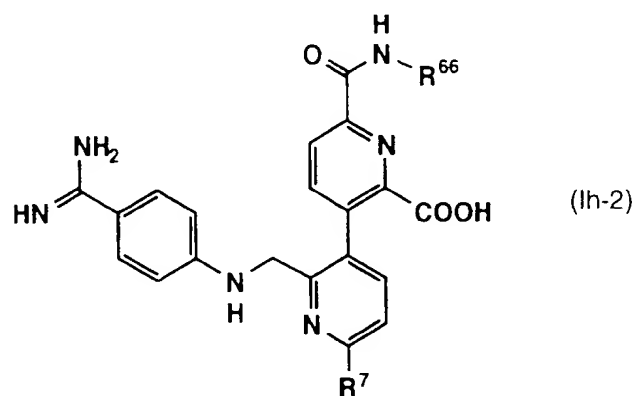
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 2



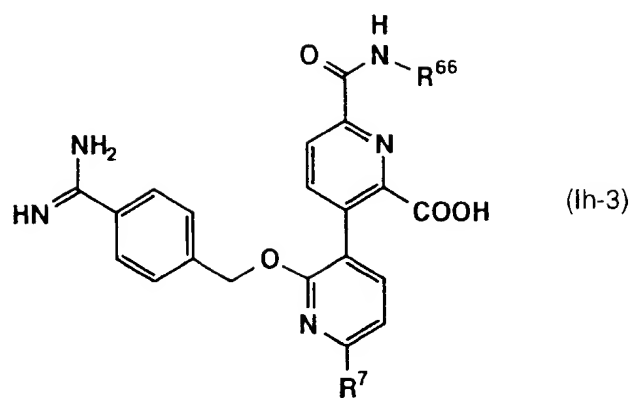
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 3



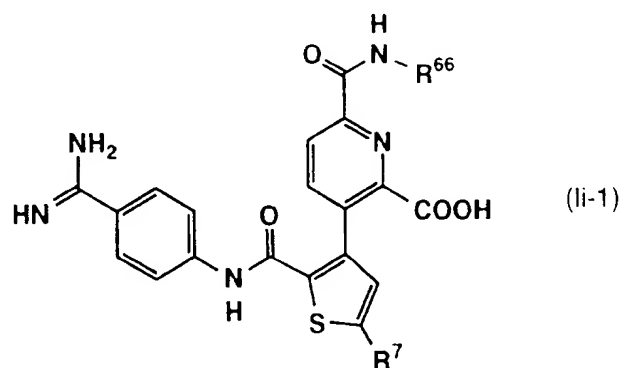
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 4



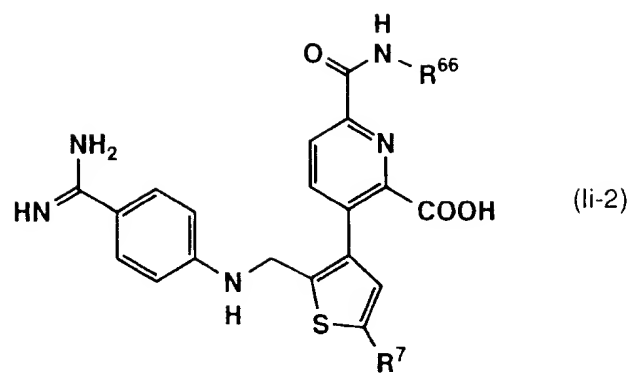
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2.5



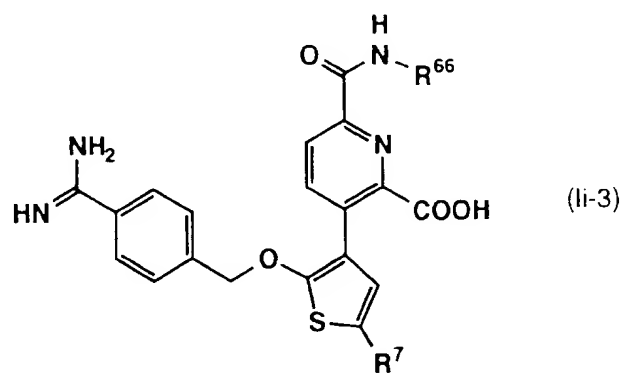
No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 6



No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

表 2 7



No.	R ⁷	R ⁶⁶	No.	R ⁷	R ⁶⁶
1	H		10	CH ₃	
2	H		11	CH ₃	
3	H		12	CH ₃	
4	H		13	OCH ₃	
5	H		14	OCH ₃	
6	H		15	OCH ₃	
7	CH ₃		16	OCH ₃	
8	CH ₃		17	OCH ₃	
9	CH ₃		18	OCH ₃	

[塩]

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。

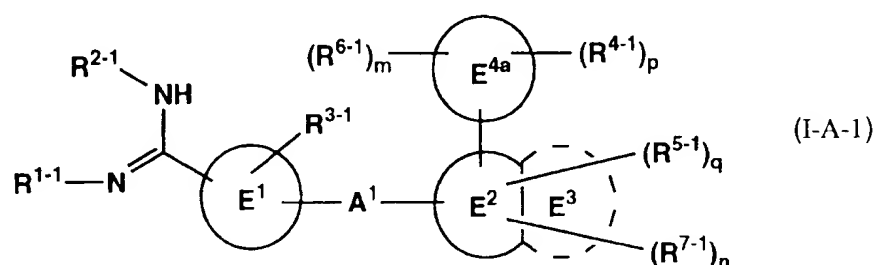
例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

[本発明化合物の製造方法]

(a-1) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が $-\text{NR}^{30}\text{CO}-$ 基であり、かつ R^1 、 R^2 および R^3 基は水酸基を含有する基を表わさず、かつ R^4 および R^5 基は $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外の基を表わし、かつ $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさず、かつ R^6 および R^7 基はアミノ基を含有する基を表わさず、水酸基は保護された水酸基であってもよく、 E^4 環はピロール、フランおよびチオフェンは表わさない化合物、すなわち一般式 (I-A-1) :



10

(式中、 R^{1-1} 、 R^{2-1} および R^{3-1} はそれぞれ R^1 、 R^2 および R^3 と同じ意味を表わすが、 R^1 、 R^2 および R^3 によって表わされる基に水酸基が含まれる場合、相当する R^{1-1} 、 R^{2-1} および R^{3-1} によって表わされる基に含まれる水酸基は保護された水酸基を表わすものとし、

R^{4-1} は R^4 で示される基のうちの $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外と同じ意味を表わすが、 R^4 によって表わされる基に $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基が含まれる場合、相当する R^{4-1} によって表わされる基に含まれる $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基は保護された $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基を表わすものとし、 R^{5-1} は R^5 で示される基のうちの $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外と同じ意味を表わすが、 R^5 によって表わ

20

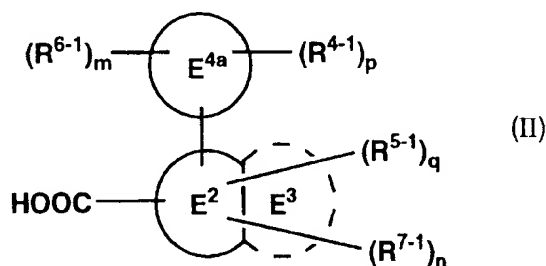
される基に $-COOH$ 基、 $P(O)(OH)_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基が含まれる場合、相当する R^{5-1} によって表わされる基に含まれる $-COOH$ 基、 $P(O)(OH)_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基は保護された $-COOH$ 基、 $P(O)(OH)_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基を表わすものとし、

R^{6-1} および R^{7-1} はそれぞれ R^6 および R^7 と同じ意味を表わすが、 R^6 および R^7 によって表わされる基に水酸基およびアミノ基が含まれる場合、相当する R^{6-1} および R^{7-1} によって表わされる基に含まれる水酸基およびアミノ基は、水酸基または保護された水酸基および保護されたアミノ基を表わすものとし、

A^1 は $-NR^{30}CO-$ 基を表わし、

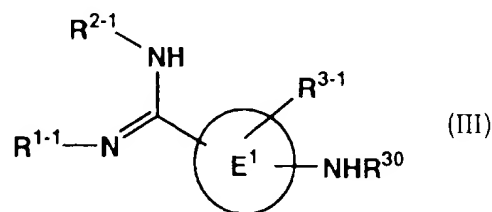
E^{4a} 環は E^4 環と同じ意味を表わすが、 E^4 環が表わす基中、ピロール、フランおよびチオフェンは表わさず、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(II)：

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)：

20



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができるか、 R^{6-1} および
 5 R^{7-1} に保護された水酸基を含む化合物の場合は、引き続き脱保護反応に付すことにより製造することができる。

前記アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。
- 15 (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、 N -メチルモルホリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られ
 25

た混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、相当するアミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

（3）縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、
2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）等）を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で三級アミン
（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を用いるかまたは用いないで、縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

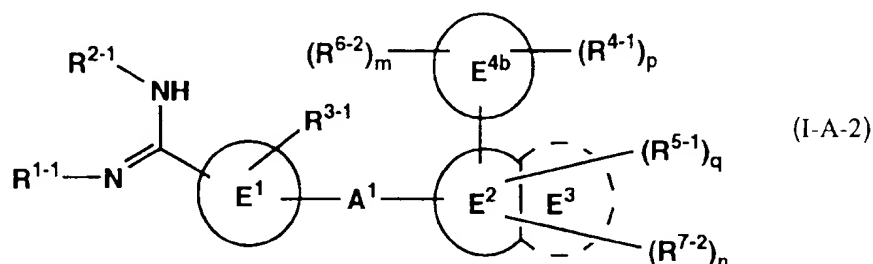
水酸基の脱保護反応は公知であり、例えば、酸性条件下での脱保護反応や加水素分解反応がある。

酸性条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中または無溶媒で、有機酸
（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、
または無機酸（塩酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～90℃の温度で行なわれる。

加水素分解反応は、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等）中、水素雰囲気下、触媒（パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、白金黒、ニッケル、ラネーニッケル等）を用いて、常圧または加圧下、0～80℃で反応させることにより行なわれる。

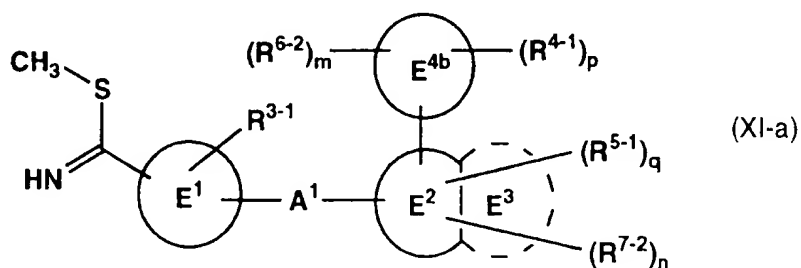
（a-2）Aが $-NR^3OC(=O)-$ 基であり、かつ R^1 、 R^2 および R^3 基は

- 水酸基を含有する基を表わさず、かつ R^4 および R^5 基は $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外の基を表わし、かつ $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさず、かつ R^6 および R^7 基は水酸基およびアミノ基を含有する基を表わさず、 E^4 環がピロール、フランまたはチオフェンである化合物、すなわち一般式 (I-A-2) :

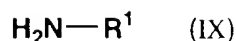


- (式中、 E^4 環はピロール、フランまたはチオフェンを表わし、 R^{6-2} および R^{7-2} はそれぞれ R^6 および R^7 と同じ意味を表わすが、 R^6 および R^7 によって表わされる基に水酸基およびアミノ基が含まれる場合、相当する R^{6-2} および R^{7-2} によって表わされる基に含まれる水酸基およびアミノ基は、保護された水酸基および保護されたアミノ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XI-a) :

15



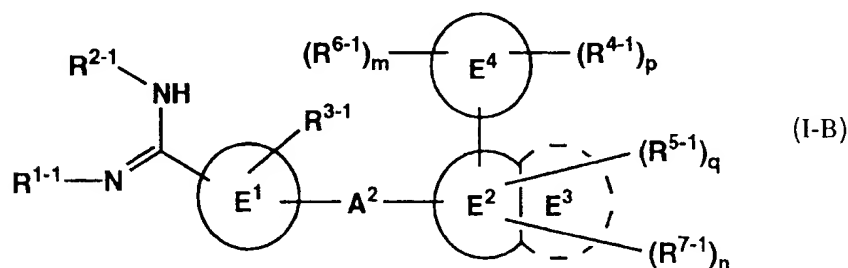
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IX) :



(式中、 R^1 は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を縮合反応に
5 付すことにより、製造することができる。

前記縮合反応は公知であり、例えば、塩基(トリエチルアミン、水素化ナ
トリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)の存在下また
は非存在下、一般式(IX)で示される化合物またはその塩と有機溶媒(メタ
ノール、エタノール、アセトニトリル、塩化メチレン、ジエチルエーテル、
10 テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等)中または無溶媒
で、 0°C ～還流温度で反応させることにより行なわれる。

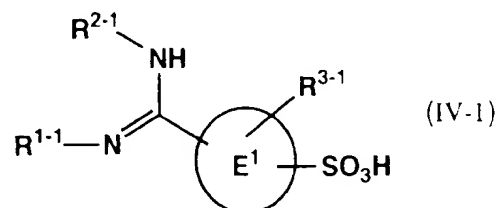
(b)一般式(I)で示される化合物のうち、Aが $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$ 基お
よび $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ 基であり、かつ R^1 、 R^2 および R^3 基は水酸基を含
有する基を表わさず、かつ R^4 および R^5 基は $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外の基
15 を表わし、かつ $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール
5-イル基を含有する基を表わさず、かつ R^6 および R^7 基はアミノ基を含有
する基を表わさず、水酸基は保護された水酸基であってもよい化合物、すな
わち一般式(I-B)：



20

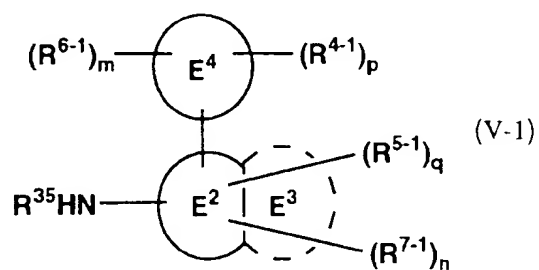
(式中、 A^2 は $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$ 基または $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ 基を表わし、
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、

一般式 (IV-1) :



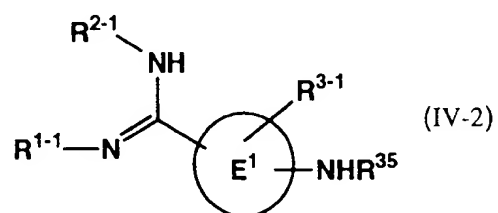
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

5 一般式 (V-1) :

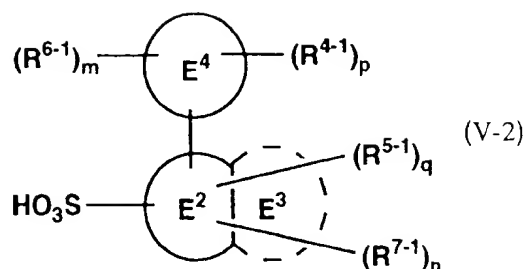


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させるか、一般式 (IV-2) :

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (V-2) :

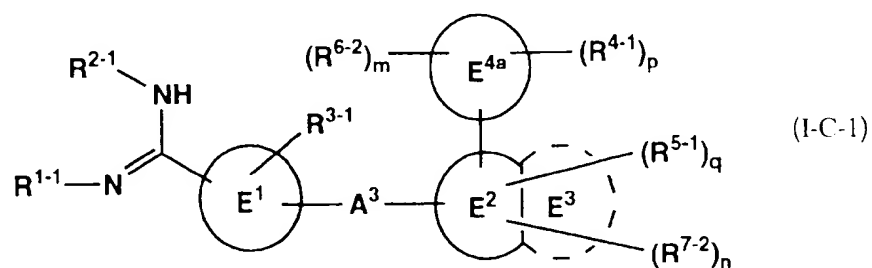


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができるか、 R^{6-1} および R^{7-1} に保護された水酸基を含む化合物の場合は、引き続いて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

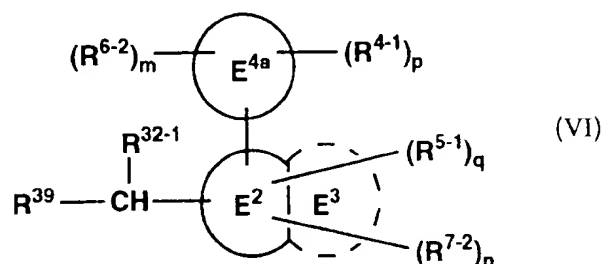
- 上記反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 脱保護反応は公知であり、例えば、前記と同じ方法で行なわれる。

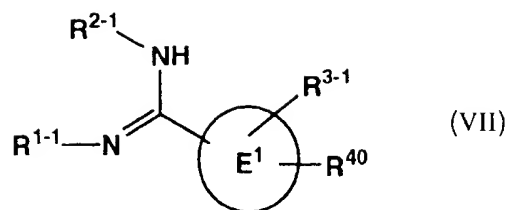
- (c-1) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Aが $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ および $-\text{NR}^{31}\text{CHR}^{32}-$ 基であり、かつ R^1 、 R^2 および R^3 基は水酸基を含有する基を表わさず、かつ R^4 および R^5 基は $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外の基を表わし、かつ $-\text{COOH}$ 基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさず、かつ R^6 および R^7 基は水酸基およびアミノ基を含有する基を表わさず、 E^4 環はピロール、フランおよびチオフェンは表わさない化合物、すなわち一般式(I-C-1)：



- (式中、 A^3 は $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ または $-NR^{31}CH$
- 5 R^{32-1} 基 (基中、 R^{32-1} は水素原子、シアノ基、 $COOR^{36-1}$ 基 (基中、 R^{36-1} は C1~4 アルキル基を表わす。)、または $CONR^{37-1}R^{38-1}$ 基 (基中、 R^{37-1} および R^{38-1} はそれぞれ独立して、水素原子または C1~4 アルキル基を表わすが、同時に水素原子は表わさない。) を表わす。) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表
- 10 わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (VI) :



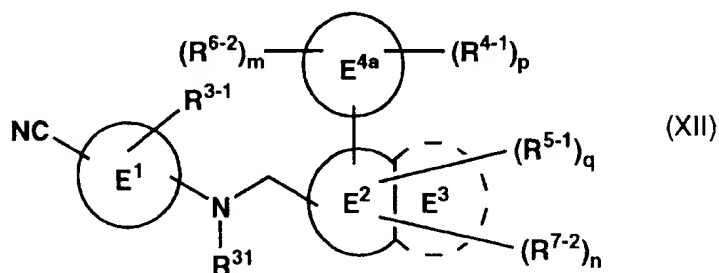
- (式中、 R^{39} はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、または p-トル
- 15 エンスルホニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VII) :



(式中、 R^{40} は $-OH$ 基、 $-SH$ 基、または $-NHR^{31}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルキル化反応
5 に付すことにより、製造することができる。

前記アルキル化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒（テトロヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルホスファ
10 アミド（HMPA）等）中、塩基（水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等）の存在下、 $0 \sim 80^\circ C$ で行なわれる。

また、 A^3 が $-NR^{31}CH_2-$ 基の場合、一般式（XII）：



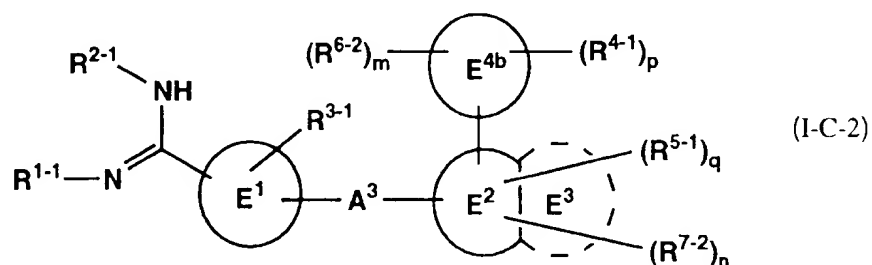
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をピンナー法に付すことによっても、製造することができる。

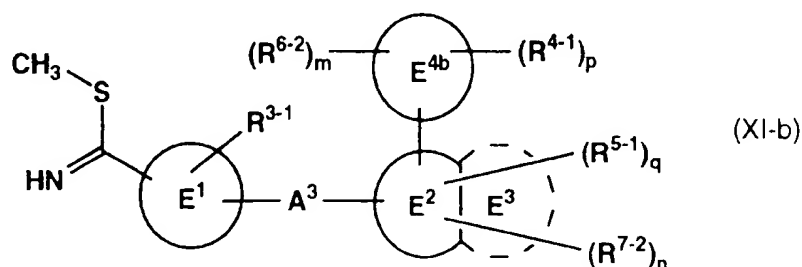
ピンナー法は公知であり、例えば、有機溶媒（エタノール、塩化メチレン
20 等）中、塩酸を用いて、 $0 \sim 50^\circ C$ で反応させ、引き続いて有機溶媒（メタ

ノール、エタノール等) 中、アンモニアガスを用いて 0 ~ 50℃で行なわれる。

- (c-2) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、A が $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ および $-NR^{31}CHR^{32}-$ 基であり、かつ R^1 、
 5 R^2 および R^3 基は水酸基を含有する基を表わさず、かつ R^4 および R^5 基は $CONR^{12}R^{13}$ 基以外の基を表わし、かつ $-COOH$ 基、 $P(O)(OH)_2$ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさず、かつ R^6 および R^7 基は水酸基およびアミノ基を含有する基を表わさず、 E^4 環がピロール、フランまたはチオフェンである化合物、すなわち
 10 一般式 (I-C-2) :

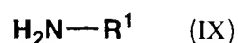


- (式中、 A^3 は $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ および
 15 $-NR^{31}CHR^{32}-$ 基であり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XI-b) :



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (IX) :

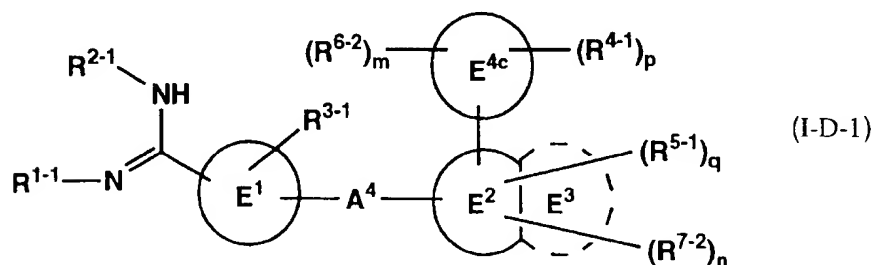
5



(式中、 R^1 は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を縮合反応に
付すことにより、製造することができる。

縮合反応は公知であり、例えば、前記と同様の方法で行なわれる。

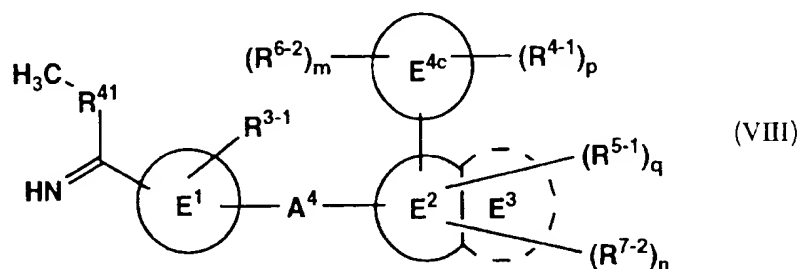
- 10 (d-1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、A がビニレン基、
エチニレン基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{33}-$ 基、および $-\text{CH}_2-$
 $-\text{S}-$ 基であり、かつ R^3 基は水酸基を含有する基を表わさず、かつ R^4 およ
び R^5 基は $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基以外の基を表わし、かつ $-\text{COOH}$ 基、 P
(O) (OH)₂ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさ
15 ず、かつ R^6 および R^7 基は水酸基およびアミノ基を含有する基を表わさず、
A がビニレン基またはエチニレン基の場合は E^4 環はピロール、フランおよ
びチオフェンは表わさない化合物、すなわち一般式 (I-D-1) :



20

(式中、 A^4 はビニレン基、エチニレン基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{N}$
 $\text{R}^{33}-$ 基、または $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 基を表わし、 E^4 環は E^4 環と同じ意味

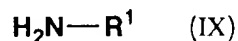
を表わすが、 A^4 がビニレン基またはエチニレン基の場合は、ピロール、フランおよびチオフェンは表わさず、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(VIII)：



5

(式中、 R^{4-1} は-O-基または-S-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(IX)

10



(式中、 R^1 は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を縮合反応に付すことにより、製造することができる。

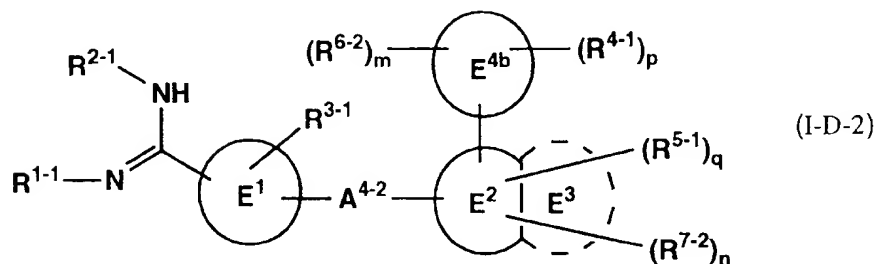
上記反応は公知であり、例えば、一般式(VIII)で示される化合物を塩基(トリエチルアミン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)の存在下または非存在下、一般式(IX)で示される化合物またはその塩と有機溶媒(メタノール、エタノール、アセトニトリル、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等)中または無溶媒で、0℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

20

(d-2) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 A がビニレン基、エチニレン基であり、かつ R^3 基は水酸基を含有する基を表わさず、かつ R^4 および R^5 基は $CONR^{1-2}R^{1-3}$ 基以外の基を表わし、かつ-COOH基、

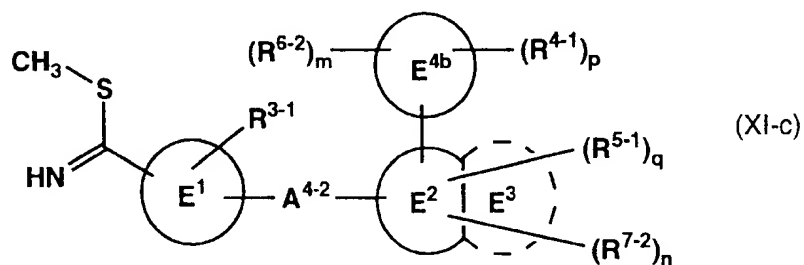
P(O)(OH)₂基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさず、かつR⁶およびR⁷基は水酸基およびアミノ基を含有する基を表わさず、E⁴環がピロール、フランおよびチオフェンである化合物、すなわち一般式(I-D-2)：

5



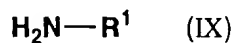
(式中、A⁴⁻²はビニレン基、エチニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(XI-c)：

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(IX)：

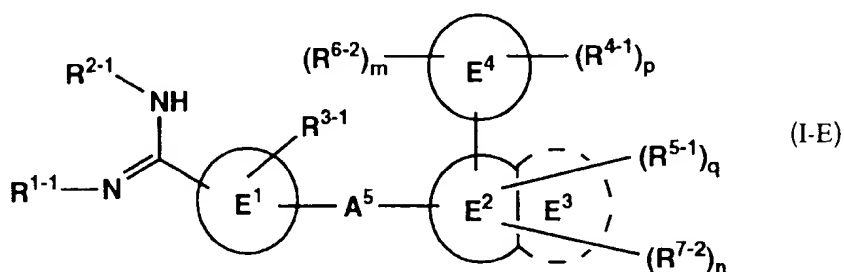
15



(式中、R¹は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を縮合反応に付すことにより、製造することができる。

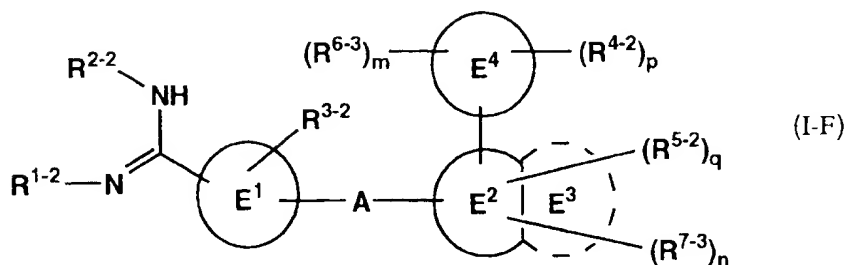
縮合反応は公知であり、例えば、前記の方法と同様にして行なわれる。

- (e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A がエチレン基であり、かつ R¹、R² および R³ 基は水酸基を含有する基を表わさず、かつ R⁴ および R⁵ 基は CONR¹₂R¹₃ 基以外の基を表わし、かつ -COOH 基、P(O)(OH)₂ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わさず、かつ R⁶ および R⁷ 基は水酸基およびアミノ基を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-E) :



- 10 (式中、A⁵はエチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (I-D-1) で示される化合物のうち、A⁴がビニレン基またはエチニレン基で示される化合物、または (I-D-2) で示される化合物を還元反応に付すことにより、製造することができる。
- 15 上記還元反応は、公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等) 中、水素雰囲気下、触媒 (パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、白金黒、ニッケル、ラネーニッケル等) を用いて、常圧または加圧下、0~80℃で反応させることにより行なわれる。
- 20 (f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、R⁴ および R⁵ が CONR¹₂R¹₃ 基以外の基であり、R¹、R² および R³ 基は水酸基を含有する基を表わすか、R⁴ および R⁵ 基は -COOH 基、P(O)(OH)₂ 基およびテトラゾール-5-イル基を含有する基を表わすか、R⁶ および R⁷ 基は水酸基

およびアミノ基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-F) :



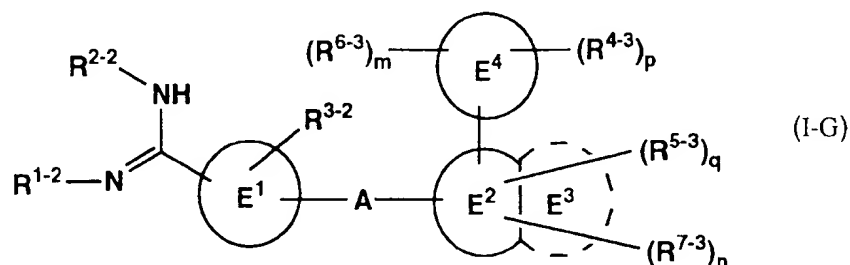
- 5 (式中、 R^{1-2} 、 R^{2-2} 、 R^{3-2} 、 R^{6-3} および R^{7-3} 基はそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 と同じ意味を表わし、 R^{4-2} および R^{5-2} はそれぞれ R^4 および R^5 で示される基のうちの $CONR^{1-2}R^{1-3}$ 基以外と同じ意味を表わすが、 R^{1-2} 、 R^{2-2} 、 R^{3-2} 、 R^{4-2} 、 R^{5-2} 、 R^{6-3} および R^{7-3} 基のうち少なくとも1個の基が水酸基、
- 10 $-COOH$ 基、アミノ基、 $P(O)(OH)_2$ 基またはテトラゾール-5- イル基、またはそれらを含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意 味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (I-A-1)、一般式 (I-A-2)、一般式 (I-B)、一般式 (I-C-1)、一般式 (I-C-2)、一般式 (I-D-1)、一般式 (I-D-2)、または一般式 (I-
- 15 $-E$)で示される化合物をアルカリ加水分解における脱保護反応、酸条件下 における脱保護反応および/または加水素分解反応に付すことにより製造す ることができる。

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、テ
トラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナ
トリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸
20 化物 (水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム
等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて $0 \sim 40^\circ C$ の温度
で行なわれる。

酸性条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中または無溶媒で、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0
5 ～90℃の温度で行なわれる。

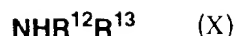
加水素分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等）中、水素雰囲気下、触媒（パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、白金黒、ニッケル、ラネーニッケル等）を
10 用いて、常圧または加圧下、0～80℃で反応させることにより行なわれる。

（g）一般式（I）で示される化合物のうち、 R^{4-3} および R^{5-3} が $CONR^{1-2}R^{1-3}$ 基である化合物、すなわち一般式（I-G）：



15

（式中、 R^{4-3} および R^{5-3} 基はそれぞれ独立して、 $CONR^{1-2}R^{1-3}$ 基を表わし、 R^{1-2} 、 R^{2-2} 、 R^{3-2} 、 R^{6-3} および R^{7-3} 基はそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が水酸基、 $-COOH$ 基またはアミノ基、またはそれらを含
20 有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される本発明化合物は、一般式（I-F）で示される化合物のうち、 R^4 または R^5 で少なくとも1個の基が $-COOH$ 基、またはそれを含む基を表わす化合物と、一般式（X）：



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、前記と同様の方法で行なうことができる。

当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシル基の保護基としては *t*-ブチル基、ベンジル基等、水酸基の保護基としては *t*-ブチル基、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基等が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。ヒドロキシルアミンの保護基としては *t*-ブチル基およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$ 等が用いられる。またこれらの保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

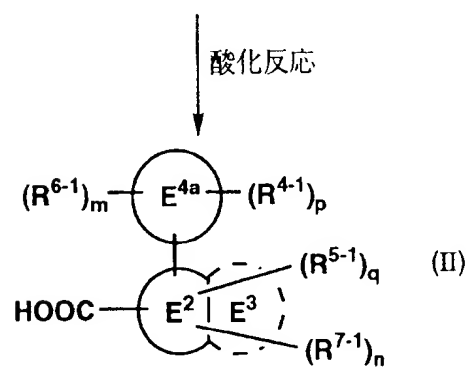
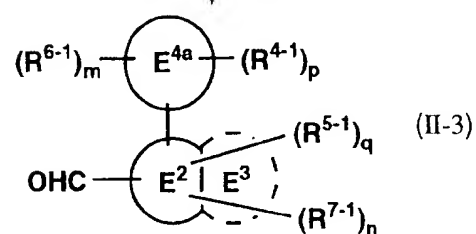
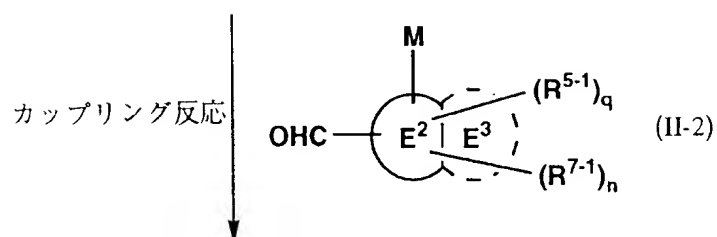
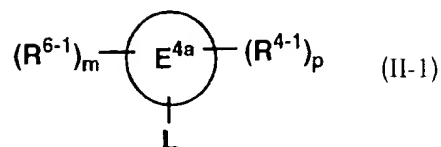
一般式 (II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI-a)、(XI-b)、(XI-c) および (XII) で示される化合物は、それ自身公知化合物であるか、または公知の方法、または実施例記載の方法によって製造することができる。

例えば、一般式 (II)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VIII)、(XI) および (XII) で示される化合物は以下の反応工程式によって示される方法により、製造することができる。

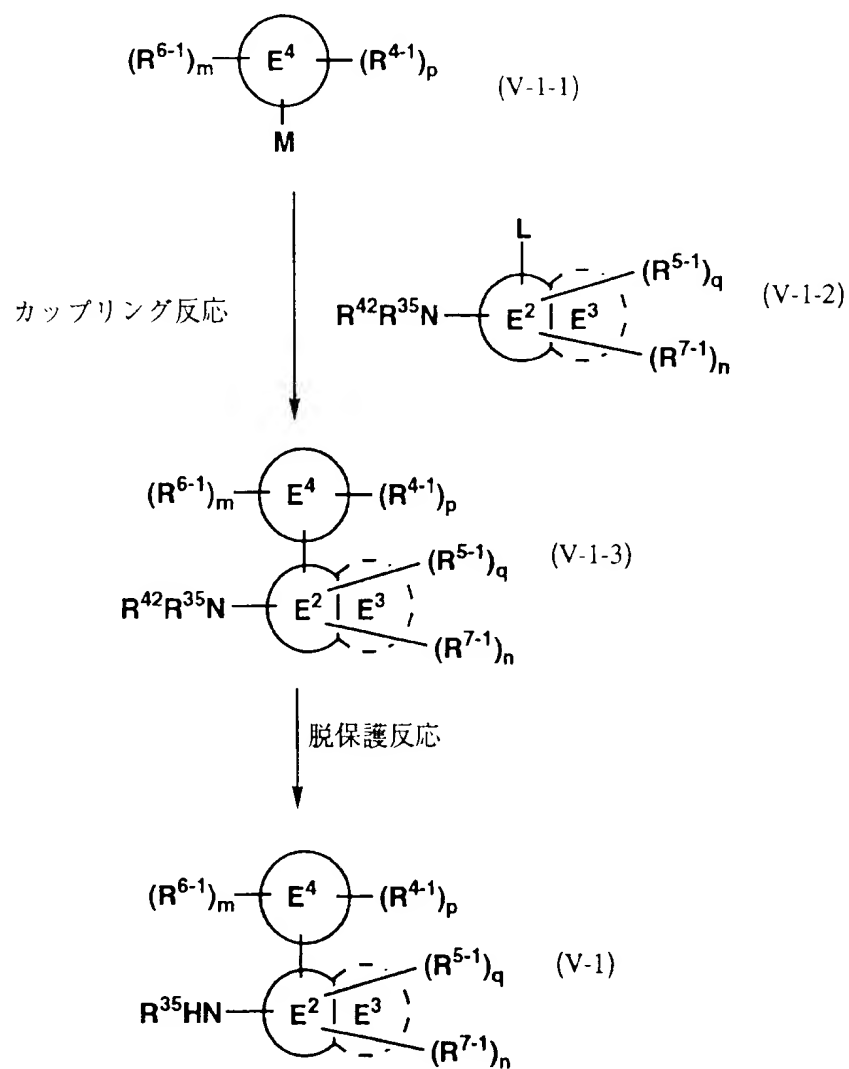
各反応工程式中の記号は以下の意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

- L : OTf 、ハロゲン原子、
 Tf : トリフルオロメタンスルホニル基、
 M : $-B(OH)_2$ 、 $-Sn(C1 \sim 4 \text{ アルキル})_3$ 、
 R^{42} : 一般的なアミノ基の保護基、
5 R^{43} : 一般的な水酸基の保護基、
 Tf_2O : トリフルオロメタンスルホン酸・無水物、
 $HC(SMe)_3$: トリス(メチルチオ)メタン、
 NBS : N -ブロモスクシンイミド、
 $TMSCN$: トリメチルシリルシアニド、
10 HCl_{aq} : 塩酸水溶液、
 $MsCl$: メタンスルホニルクロリド、
 $TsCl$: p -トルエンスルホニルクロリド、
 A^{4-1} : $-CH_2-O-$ 基、 $-CH_2-NR^{33}-$ 基、 $-CH_2-S-$ 基、
 A^6 : $-NR^{30}CO-$ 基、 $-O-CH_2-$ 基、 $-S-CH_2-$ 基、
15 $-NR^{31}CHR^{32-1}-$ 基、ビニレン基、またはエチニレン基、
 $NaSH$: 硫化水素ナトリウム、
 MeI : ヨウ化メチル、
 $MeOH$: メタノール。

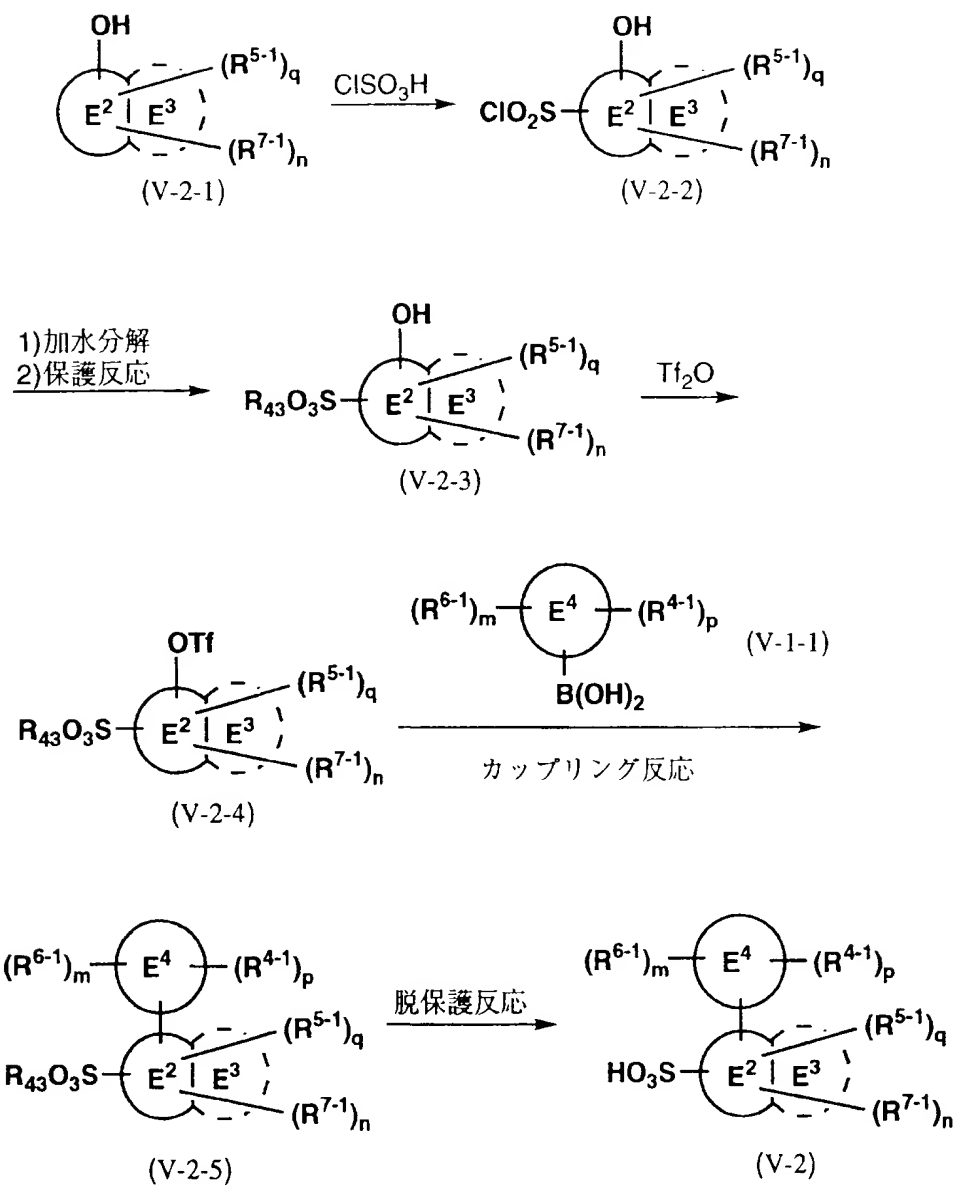
反応工程式 1



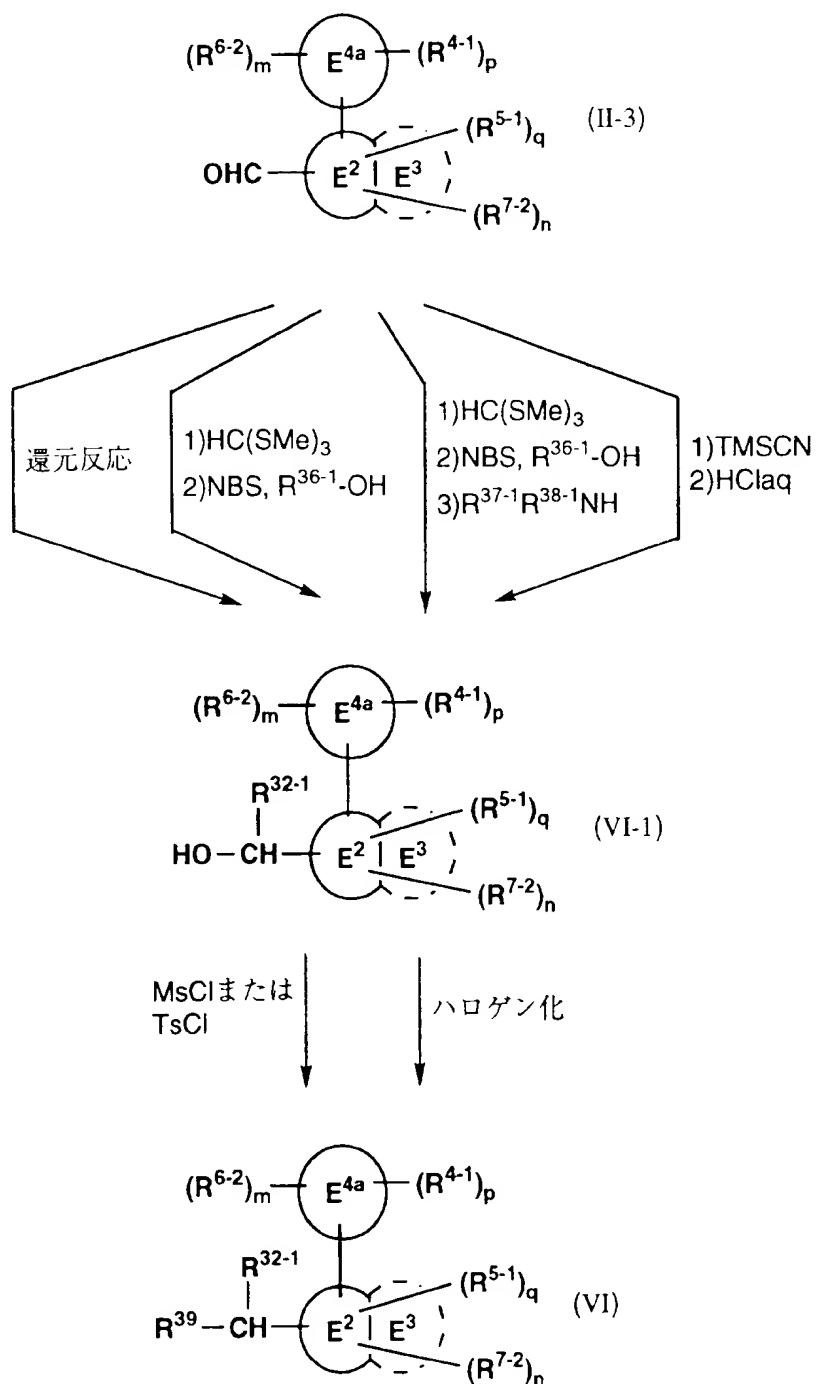
反応工程式 2

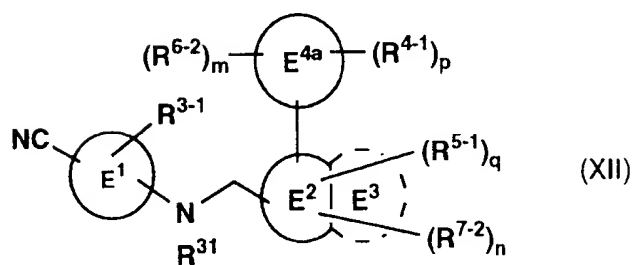
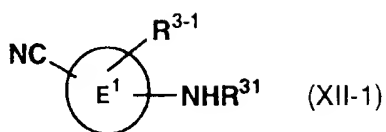


反応工程式 3

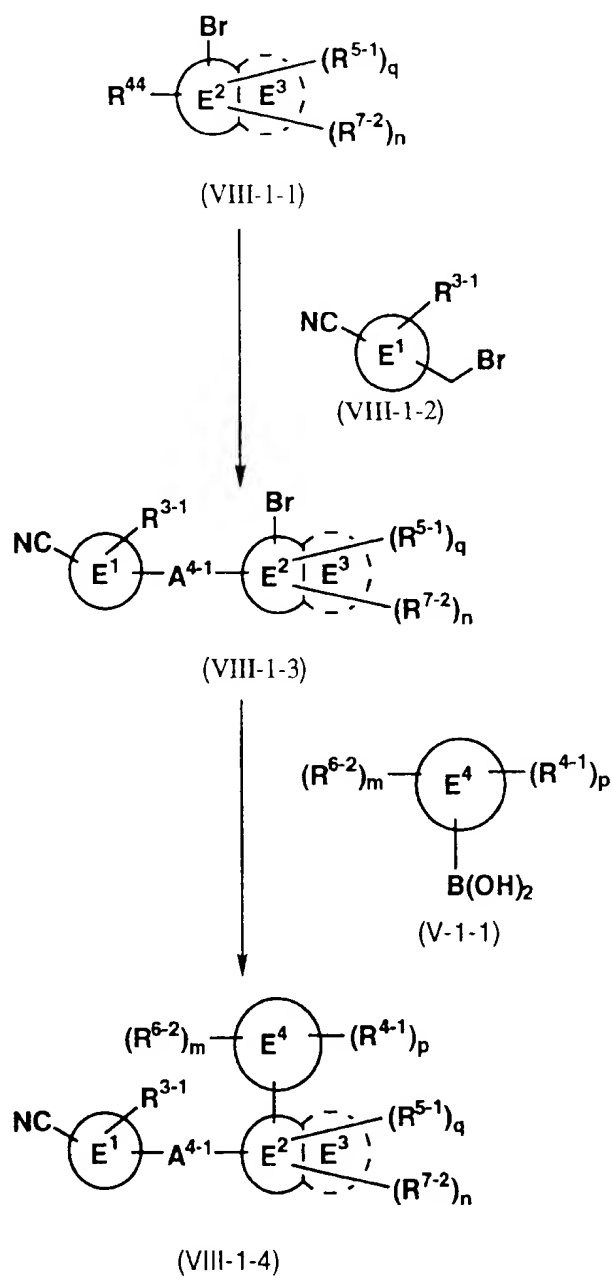


反応工程式 4 - 1

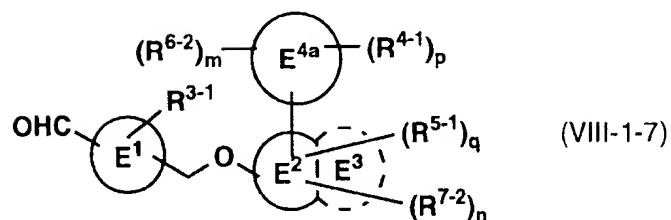
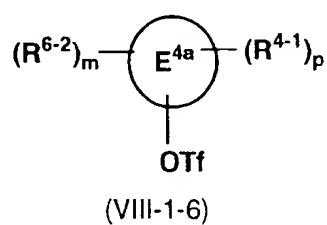
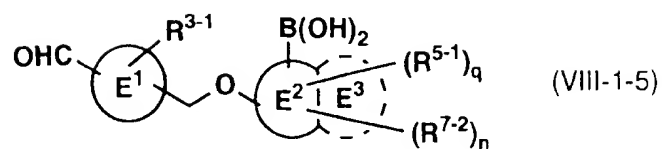


$$\begin{array}{c}
 (R^{6-2})_m - \text{E}^{4a} - (R^{4-1})_p \\
 | \\
 \text{OHC} - \text{E}^2 - \text{E}^3 - (R^{5-1})_q \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad (R^{7-2})_n
 \end{array} \quad (II-3)$$


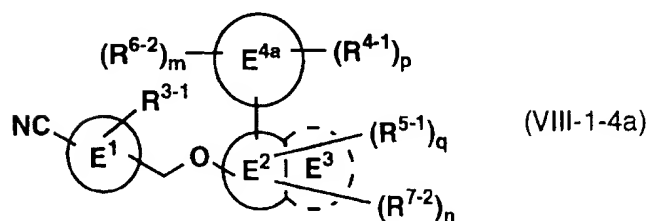
反応工程式 5 - 1



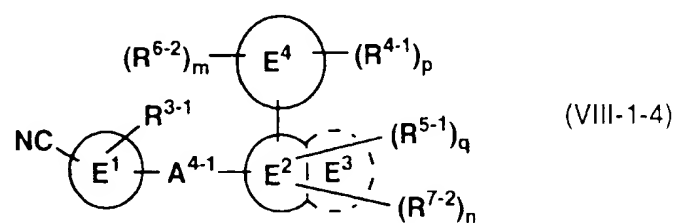
反応工程式 5 - 2



HCl, NH₂OH

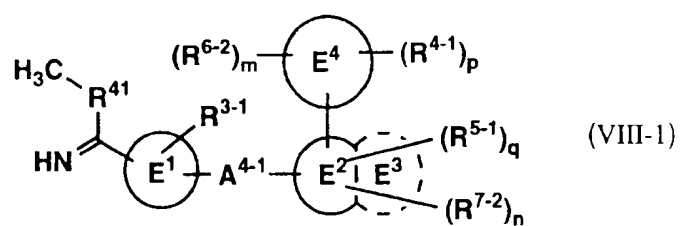


反应工程式 5 - 3

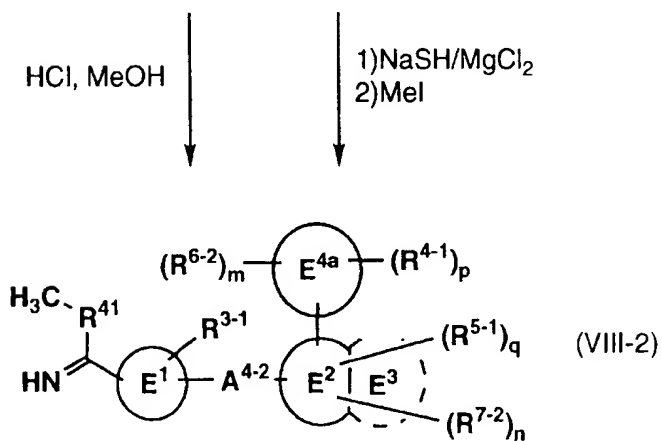
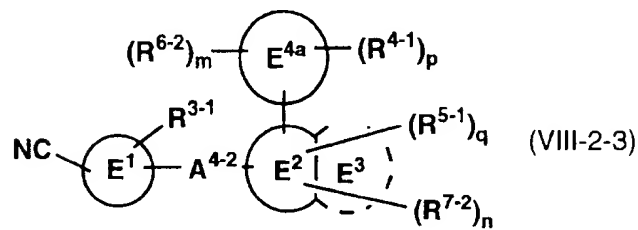
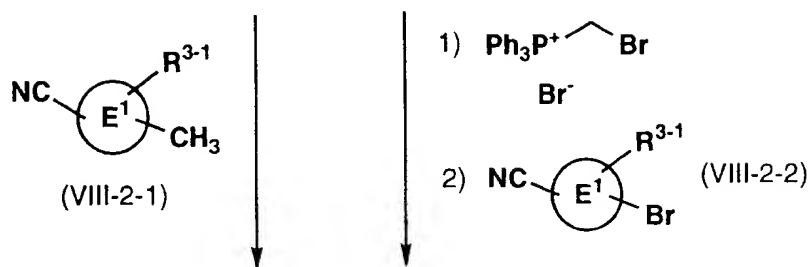
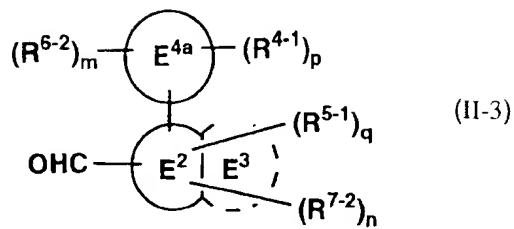


1) NaSH/MgCl₂
2) MeI

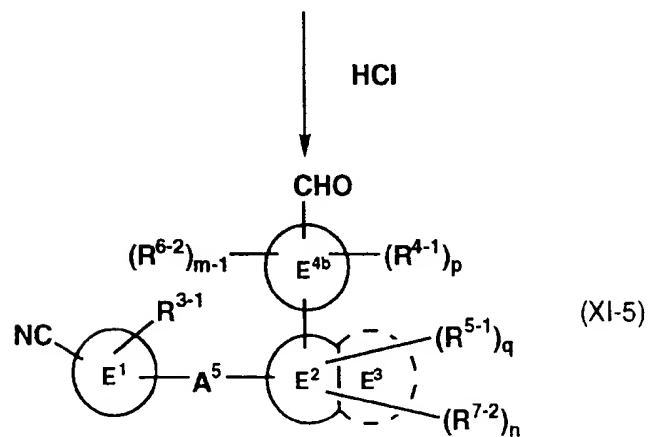
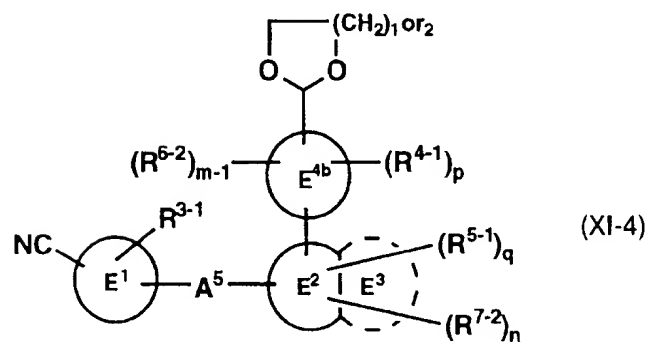
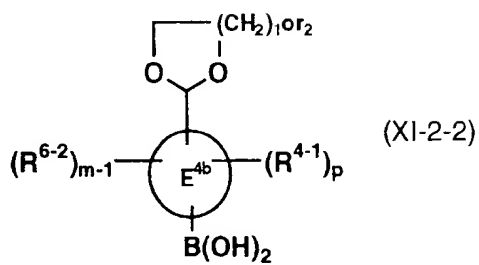
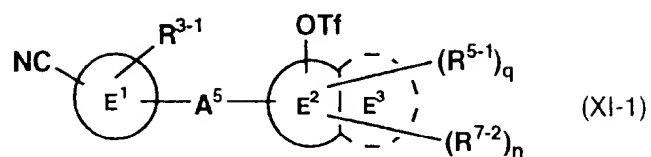
HCl, MeOH



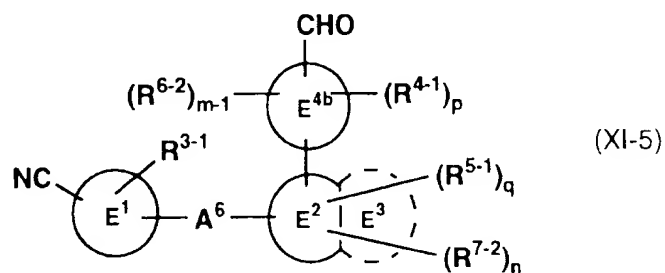
反応工程式 6



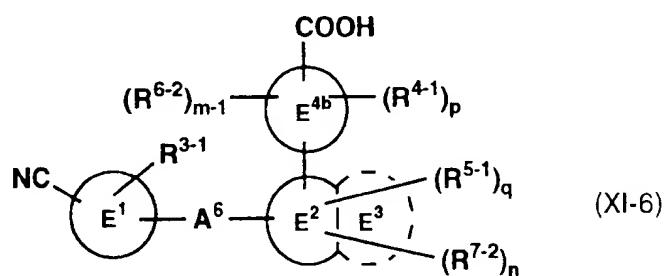
反応工程式 7 - 2



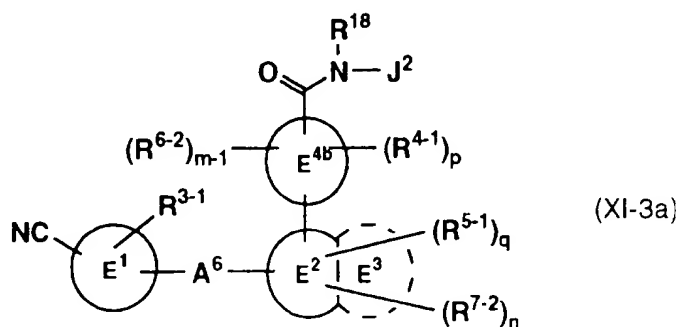
反応工程式 7 - 3



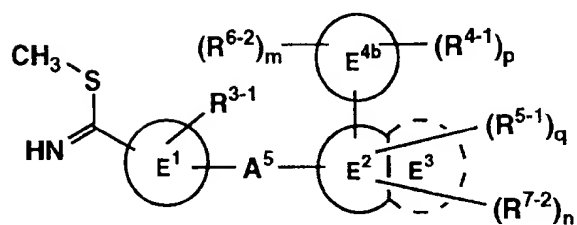
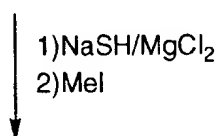
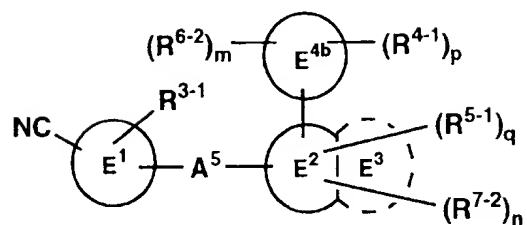
酸化反応



アミド化



反応工程式 7 - 4



各反応工程式中の出発原料はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法により行なうことができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

[本発明化合物の薬理活性]

(1) FVIIa 阻害活性

本発明化合物の10%DMSO溶液(10 μ l)に、FVIIa(ADI#407、終濃度10nM)、組織因子(ADI#4500、終濃度10nM)および塩化カルシウムを含む緩衝液(65 μ l)を加え、10分間、37℃でブレインキュベーションした。この調製した酵素溶液に、2mMのH-D-Ile-Pro-Arg-pNA(Chromogenix S-2288)(25 μ l)を添加し(総容量100 μ l)、経時的に、405nmの吸光度を測定して初速度を求めた。上記本発明化合物溶液の代わりに10%DMSOを添加したものをコントロールとし、初速度を50%低下させる化合物濃度(IC₅₀)を求め、阻害作用の指標とした。

なお、塩化カルシウムおよびS-2288の終濃度は、2mMおよび0.5mMとし、緩衝液には、0.2%PEG6000および150mM塩化ナトリウムを含む50mMのトリス塩酸緩衝液(pH7.5)を用いた。結果を表28に示す。

表28

化合物	IC ₅₀ (μ M)
実施例19(47)	0.012
実施例46	0.013

(2) プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)測定による血液凝固抑制活性

P T 値は、組織因子を添加し外因系による凝固活性値を意味し、A P T T は、陰電荷電物質を添加し内因系による凝固活性値を意味する。

測定は以下の方法で行なった。

- まず、ヒト正常血漿（verify reference plasma、オルガノンテクニカ）と本発
5 明化合物の 10 % DMSO 溶液を 9 : 1 の割合で調製した。

（a）P T 測定

上記で調製した血漿およびトロンボプラスチン C（Dade 社）を用いて、全自動凝固測定装置（Sysmex CA5000）で血液凝固時間を測定した。

- 10 本発明化合物を添加せず溶媒のみ加えた場合をコントロールとし、コントロールの凝固時間を 2 倍に延長する本発明化合物濃度（P T 倍化濃度、P T C T 2）を求めた。

（b）A P T T 測定

- 15 上記で調製した血漿、データファイ A P T T（Dade 社）および 20 mM の塩化カルシウムを用いて、全自動凝固測定装置（Sysmex CA5000）で血液凝固時間を測定した。

- 本発明化合物を添加せず溶媒のみ加えた場合をコントロールとし、コントロールの凝固時間を 2 倍に延長する化合物濃度（A P T T C T 2）および P
20 T 倍化濃度（P T C T 2）での A P T T の延長率（%）を求めた結果、本発明化合物は P T 倍化濃度において、A P T T の延長は有意ではなかった。

産業上の利用の可能性

[毒性]

- 25 本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

[効果]

一般式 (I) で示されるアミノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物は、血液凝固第VIIa因子を阻害する作用を有しているため、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈血栓症（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血管障害に伴う疾病、肺血管障害における疾病（肺梗塞、肺塞栓等）、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症、人工血管術後および人工弁置換後の血栓形成症、術後における血栓形成に伴う疾病、冠動脈バイパス手術後の再閉塞および再狭窄、P T C A（percutaneous transluminal coronary angioplasty）またはP T C R（percutaneous transluminal coronary recanalization）後の再閉塞および再狭窄、体外循環時の血栓形成、糸球体腎炎など、凝固活性の亢進に伴う各種血管障害等の予防および／または治療剤として有用であると考えられる。

[医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆

粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。ま

た無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

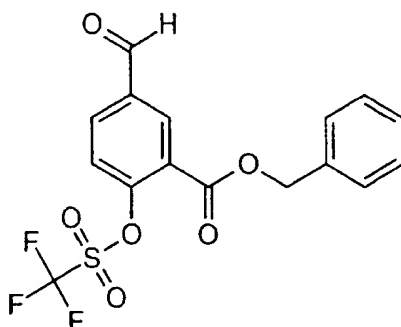
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例 1

- 10 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-5-ホルミル安息香酸・ベンジルエステル



- アルゴンガス雰囲気下、室温で、2-ヒドロキシ-5-ホルミル安息香酸 (5 g) のジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液に炭酸水素カリウム (3.3 g) および臭化ベンジル (3.9 ml) を順次加え、14時間室温で撹拌した。反応混合溶液を水 (150 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物 (5.9 g) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、0℃でピリジン (9.3 ml) およびトリフルオロメタンスルホン酸・無水物 (7.7 ml) を順次加え、30分間撹拌した。反応混合溶液を水 (60 ml) に加え、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製

し、下記物性値を有する標題化合物 (6.23 g) を得た。

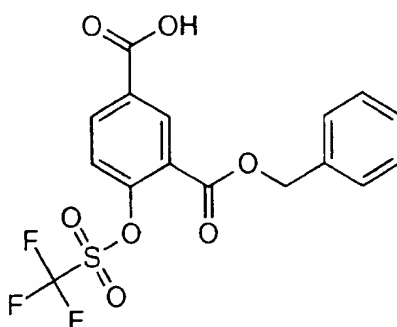
TLC: R_f 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 10.1(1H, s), 8.57(1H, d, J=2.2Hz), 8.16(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.52-7.38(6H, m), 5.45(2H, s)。

5

参考例 2

3-ベンジルオキシカルボニル-4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ
安息香酸

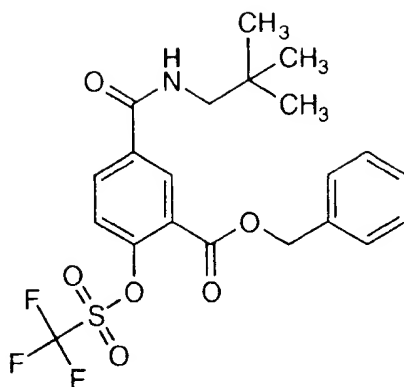


- 10 参考例 1 で製造した化合物 (1.86 g) の t-ブタノール-アセトニトリル-水 (27 ml, 6 : 1 : 2) の混合溶液に 2-メチル-2-ブテン (2.3 ml)、リン酸二水素ナトリウム (690 mg) および亜塩素酸ナトリウム (1.9 g) を順次加え、20 分間室温で攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチル (60 ml × 2 回) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
- 15 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物 (1.94 g) は未精製のまま、次の反応に用いた。

TLC: R_f 0.23 (クロロホルム: メタノール: 水 = 9 : 1 : 0.1)。

参考例 3

- 20 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-5-((2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル)安息香酸・ベンジルエステル

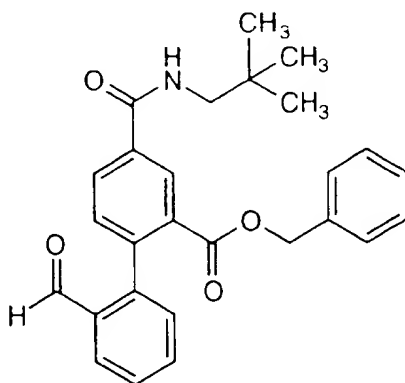


- アルゴンガス雰囲気下 0℃で、参考例 2 で製造した化合物 (808 mg) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に、塩化オキサリル (0.21 ml) およびジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、0℃で 3 分間攪拌した後、1 時間室温で
- 5 攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をトルエン (5 ml × 2 回) で共沸した。残留物を塩化メチレン (8 ml) に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン (0.5 ml) および 2, 2-ジメチルプロピルアミン (0.24 ml) を加え、0℃で 5 分間攪拌した後、10 分間室温で攪拌した。反応混合溶液を氷水 (30 ml) に加え、酢酸エチル (30 ml × 2 回) で抽出した。
- 10 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (857 mg) を得た。
- NMR (CDCl₃): δ 8.39(1H, d, J=2.6Hz), 8.08(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.50-7.37(6H, m), 6.16(1H, brs), 5.44(2H, s), 3.28(2H, d, J=6.4Hz), 0.98(9H, s)。

15

参考例 4

2'-ホルミル-4-((2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



アルゴンガス雰囲気下室温で、参考例3で製造した化合物（847mg）
 のジメチルホルムアミド（7ml）溶液に、2-ホルミルフェニルボロン酸
 （269mg）、リン酸三カリウム（569mg）およびテトラキス（トリ
 5 フェニルホスフィン）パラジウム（0）（62mg）を順次加え、100℃
 で30分間攪拌した。反応混合溶液を氷水（30ml）に加え、酢酸エチル
 （30ml×2回）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
 10 フィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、下記物性値を有する標
 題化合物（770mg）を得た。

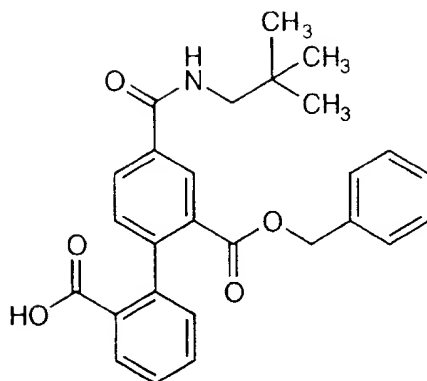
TLC：Rf 0.27（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

NMR(CDCl₃)：δ 9.76(1H, s), 8.41(1H, d, J=1.8Hz), 8.02(1H, dd, J=1.8,
 8.0Hz), 7.87(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.57-7.25(6H, m), 7.20-7.16(1H, m), 7.10-
 7.05(2H, m), 6.27(1H, brs), 5.04(2H, s), 3.32(2H, d, J=6.2, Hz), 1.01(9H, s)。

15

参考例5

2'-ベンジルオキシカルボニル-4'-((2, 2-ジメチルプロピル)
 カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸



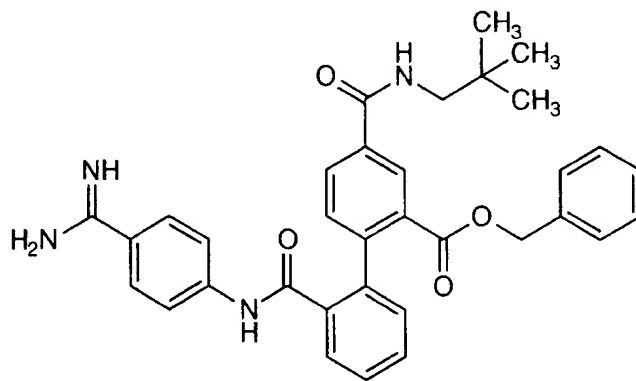
参考例 4 で製造した化合物を参考例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1)。

5

実施例 1

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10 参考例 5 で製造した化合物 (740 mg) のジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (513 mg)、ピリジン (7 ml) および 4 - アミノアニリン (345 mg) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1 → 8 : 2 : 0.1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (835 mg)

15

を得た。

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

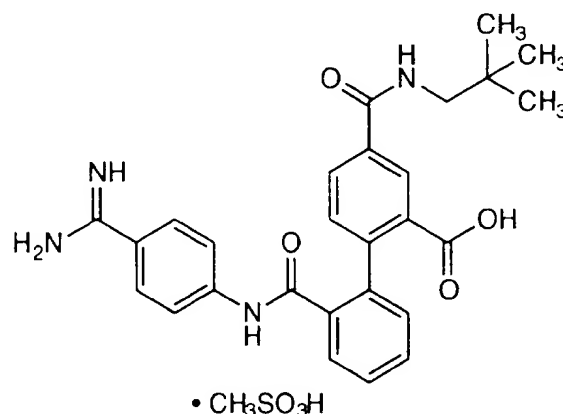
NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 7.70-7.52(7H, m), 7.43(1H, d, J=7.6Hz), 7.30-7.26(4H, m), 7.18-7.13(2H, m),

5 5.13(2H, s), 3.20(2H, s), 0.95(9H, s)。

実施例 2

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2, 2-ジメチル
プロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸

10 塩



アルゴンガス雰囲気下室温で、実施例 1 で製造した化合物 (814 mg) のメタノール (15 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (80 mg) を加えた後、水素置換を行ない、室温で20分間攪拌した。反応混合溶液をセライ
15 トでろ過した。ろ液に1N-メタンスルホン酸のメタノール溶液 (1.45 ml) を加え、濃縮した。残留物にエーテルを加え、結晶化し、下記物性値を有する本発明化合物 (820 mg) を得た。

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

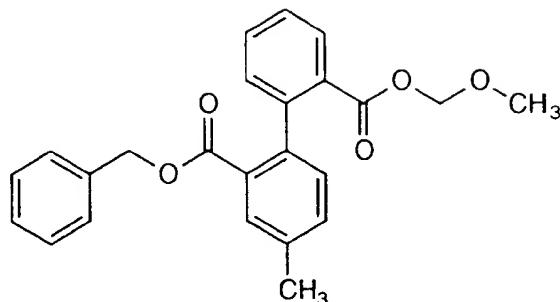
NMR(d₆-DMSO): δ 10.6(1H, s), 9.18(2H, brs), 8.91(2H, brs), 8.56(1H, t, J=6.6Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.99(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.74-7.69(5H, m),
20 7.59-7.53(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.26(1H, m), 3.12(2H, d, J=6.6Hz),

2.38(3H, s), 0.90(9H, s)。

参考例 6

2' - ベンジルオキシカルボニル - 4' - メチル - 2 - ビフェニルカルボン

5 酸・メトキシメチルエステル



2 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 5 - メチル安息香酸・ベンジ
ルエステルを参考例 4 → 参考例 5 と同様の操作に付して製造した 2' - ベン
ジ
ルオキシカルボニル - 4' - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸 (880
10 mg) の塩化メチレン (8 ml) 溶液にイソプロピルエチルアミン (488
μl) を加えた後、0℃に冷却し、メトキシメチルクロリド (212 μl)
を加えて30分間攪拌した。反応混合溶液に水を加えて、クロロホルムで抽出
した。抽出液を 1 N - 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (993 mg) を得
15 た。

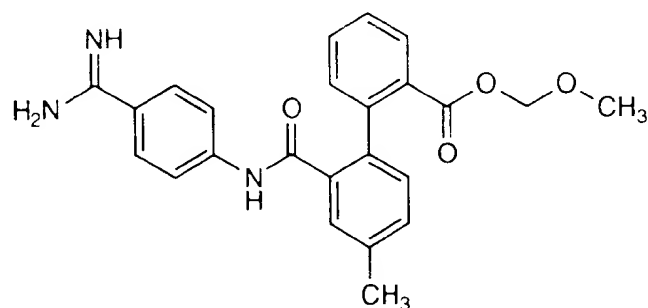
TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 2) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.98(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.86(1H, s), 7.52-7.05(10H,
m), 5.18(1H, d, J=6.0Hz), 5.12(1H, d, J=6.0Hz), 5.04(2H, s), 3.22(3H, s),
2.43(3H, s)。

20

実施例 3

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 2 - ビフェ
ニルカルボン酸・メトキシメチルエステル

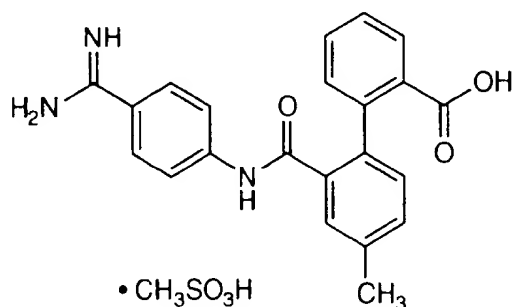


参考例 6 で製造した化合物を実施例 2 (ただし、塩にする操作は行なわなかった) → 実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1)。

実施例 4

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10

実施例 3 で製造した化合物 (340 mg) を 90% トリフルオロ酢酸水溶液 (3 ml) に溶解し、2 時間室温で攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、残留物をトルエンで共沸後、メタノール-エーテル混合溶液で結晶化した。結晶物を少量のメタノールに溶解し、メタンスルホン酸 (53 μl) を加えた

15

後、酢酸エチルを加え、14 時間攪拌した。反応混合溶液をろ過し、下記物性値を有する本発明化合物 (182 mg) を得た。

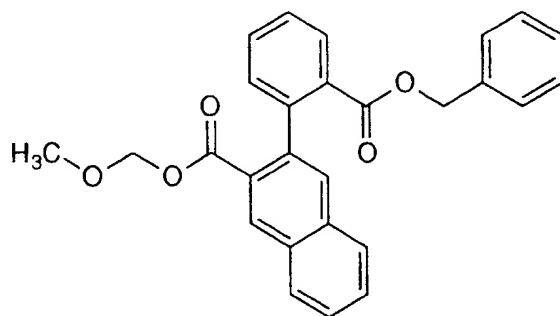
TLC : R_f 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.2 (1H, broad), 10.40 (1H, s), 9.14 (2H, brs),

8.87(2H, brs), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz), 7.67(2H, d, J=9Hz), 7.49(1H, td, J=8Hz, 2Hz), 7.47(1H, s), 7.43-7.33(2H, m), 7.20(1H, d, J=8Hz, 2Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 2.43(3H, s), 2.35(3H, s)。

5 参考例 7

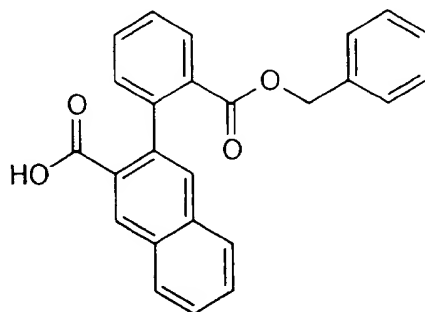
2 - (3 - メトキシメトキシカルボニルナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・ベンジルエステル



- 2 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 3 - ナフタレンカルボン酸・
- 10 メトキシメチルエステルを参考例 4 → 参考例 5 と同様の操作に付して製造した 2 - (3 - (メトキシメトキシカルボニル) ナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 (410 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、臭化ベンジル (160 μ l) および炭酸カリウム (202 mg) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水
- 15 および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (498 mg) を得た。
TLC : R_f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.54(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.80(1H, d, J=8.0Hz), 7.64-7.53(4H, m), 7.46(1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.32(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.17-7.01(3H, m), 6.95-6.90(2H, m), 5.24(1H, d, J=6.0Hz), 5.18(1H, d, J=6.0Hz), 5.05(1H, d, J=12Hz), 4.95(1H, d, J=12Hz), 3.26(3H, s)。
- 20

参考例 8

3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン
酸



5

参考例 7 で製造した化合物 (490 mg) のジオキサン (7 ml) 溶液に
1 N - 塩酸 (2.3 ml) を加え、50℃で5.5時間攪拌した。反応混合溶液に
水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

10 を有する標題化合物 (423 mg) を得た。

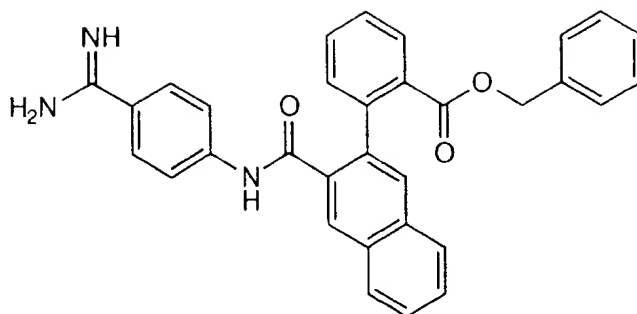
TLC : Rf 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.51(1H, s), 8.08(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.91(1H, d,
J=8.0Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 7.65-7.42(5H, m), 7.28(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz),
7.16-6.90(5H, m), 5.05(1H, d, J=12Hz), 4.95(1H, d, J=12Hz)。

15

実施例 5

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
安息香酸・ベンジルエステル



参考例 8 で製造した化合物を実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

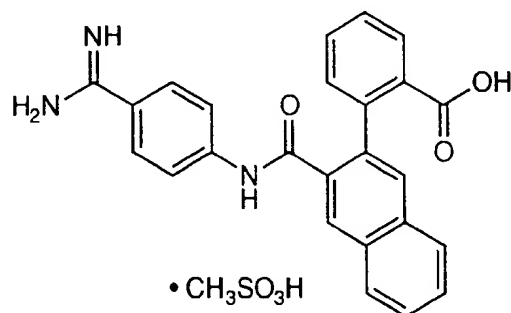
T L C : R f 0.62 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;

- 5 N M R (CD₃OD) : δ 8.18(1H, s), 8.10-7.82(3H, m), 7.78-7.52(8H, m), 7.46(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.18-6.90(5H, m), 5.06(2H, s)。

実施例 6

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)

- 10 安息香酸・メタンスルホン酸塩



実施例 5 で製造した化合物を実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.64 (クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- 15 N M R (d₆-DMSO) : δ 12.4-12.9(1H, broad), 10.67(1H, s), 9.20(2H, s), 8.98(2H, s), 8.28(1H, s), 8.16-7.92(2H, m), 7.87(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, s), 7.77(4H, s), 7.70-7.50(3H, m), 7.44(1H, t, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz),

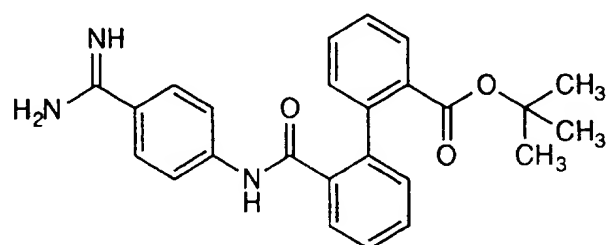
2.36(3H, s)。

実施例 7 ～ 実施例 7 (115)

参考例 3 で製造した化合物またはそれに相当する誘導体を、参考例 4 (2
5 ホルミルフェニルボロン酸またはそれに相当する誘導体を用いた。) → 参
考例 5 → 実施例 1 (4-アミノアニリンまたはそれに相当する誘導体を用
いた。)と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 7

10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン
酸・t-ブチルエステル

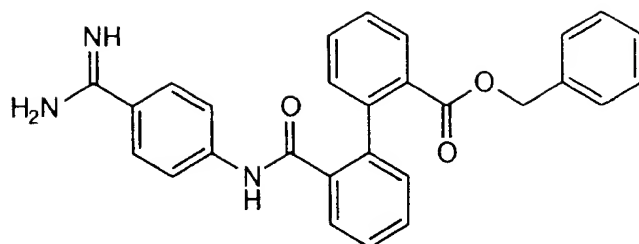


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.66-7.81(2H, m), 7.69(2H, d, J=9.2Hz), 7.50-7.60(2H,
15 m), 7.57(2H, d, J=9.2Hz), 7.48(1H, dt, J=1.8, 7.6Hz), 7.39(1H, dt, J=1.8, 7.6Hz),
7.22-7.27(2H, m), 1.34(9H, s)。

実施例 7 (1)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン
20 酸・ベンジルエステル

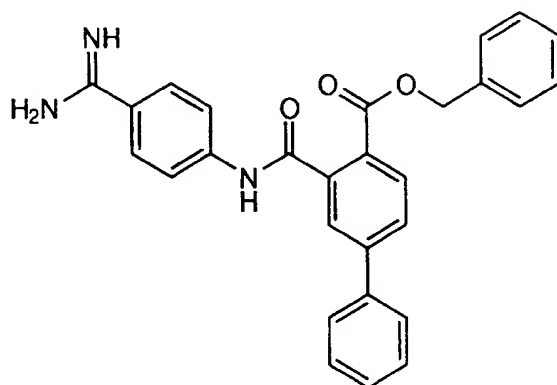


TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 7.85(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.68-7.62(3H, m), 7.57-7.13(13H, m), 5.13(2H, s)。

5

実施例 7 (2)

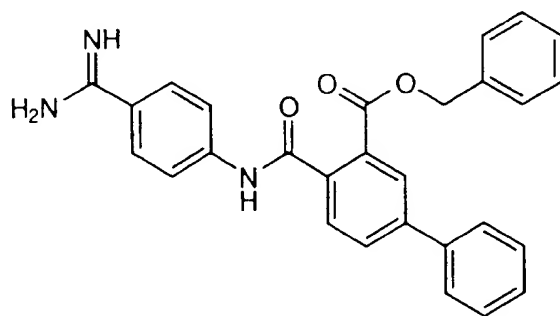
3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10 TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 8.12(1H, d, J=8Hz), 7.91-7.68(8H, m), 7.55-7.40(3H, m),
 7.38-7.28(2H, m), 7.26-7.16(3H, m), 5.28(2H, s)。

実施例 7 (3)

15 4-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

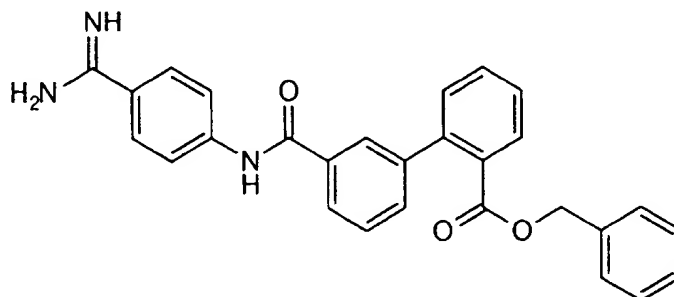


TLC: R_f 0.51 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 8.24(1H, d, J=2Hz), 7.96(1H, dt, J=8Hz, 2Hz), 7.91-7.64(7H, m), 7.56-7.41(3H, m), 7.36-7.29(2H, m), 7.24-7.16(3H, m), 5.29(2H, s)。

5

実施例 7 (4)

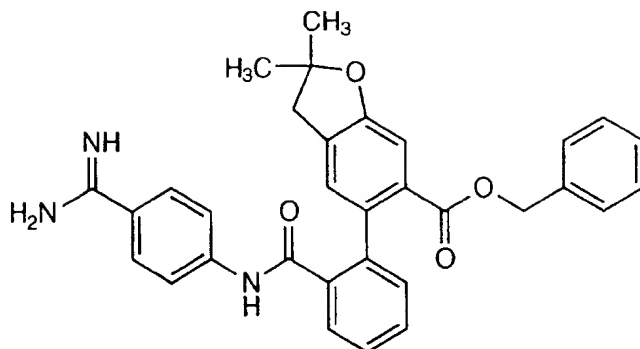
3'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10 TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 8.04(2H, d, J=9Hz), 7.97-7.80(3H, m), 7.85(2H, d, J=9Hz), 7.64(1H, td, J=8Hz, 2Hz), 7.55-7.43(4H, m), 7.24-7.18(3H, m), 7.11-7.06(2H, m), 5.09(2H, s)。

15 実施例 7 (5)

2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)フェニル)-6-ベンゾフランカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);

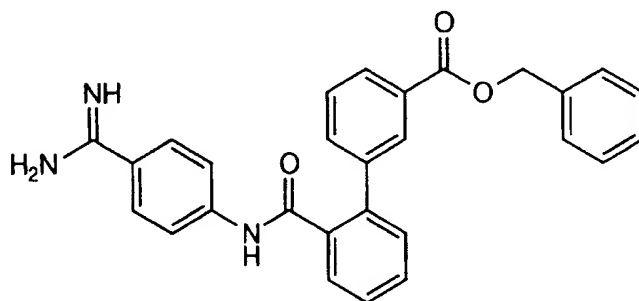
NMR (CD₃OD): δ 7.72-7.39(7H, m), 7.35-7.12(6H, m), 7.08(1H, s),

7.07(1H, s), 5.12(2H, s), 3.02(2H, s), 1.43(3H, brs), 1.38(3H, brs)。

5

実施例 7 (6)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ビフェニルカルボン
酸・ベンジルエステル



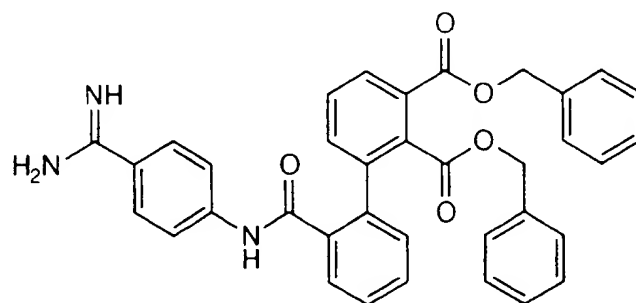
10 TLC: R_f 0.61 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.17(1H, s), 7.95(1H, d, J=8Hz), 7.76-7.46(10H, m),

7.45-7.30(5H, m), 5.30(2H, s)。

実施例 7 (7)

15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 3-ビフェニルジカル
ボン酸・ジベンジルエステル



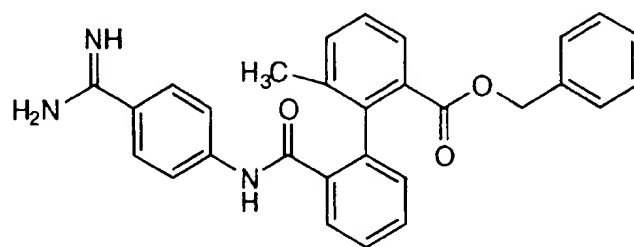
TLC: R_f 0.65 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.67(1H, s), 9.50-8.95(3H, broad), 7.91(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.82-7.68(5H, m), 7.68-7.46(4H, m), 7.45-7.30(5H, m), 7.30-7.16(4H, m),

5 7.02-6.90(2H, m), 5.24(2H, s), 5.00-4.65(2H, broad)。

実施例 7 (8)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



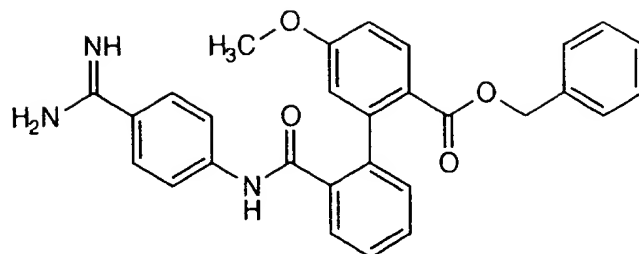
10

TLC: R_f 0.61 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.72-7.62(4H, m), 7.58-7.45(4H, m), 7.42-7.22(7H, m), 7.11-7.02(1H, m), 5.22(1H, d, J=11Hz), 5.15(1H, d, J=11Hz), 1.98(3H, s)。

15 実施例 7 (9)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.74(1H, s), 9.07(3H, br.s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz),

7.74(2H, d, J=9.4Hz), 7.70(2H, d, J=9.4Hz), 7.62(1H, dd, J=2.2, 7.0Hz), 7.47-

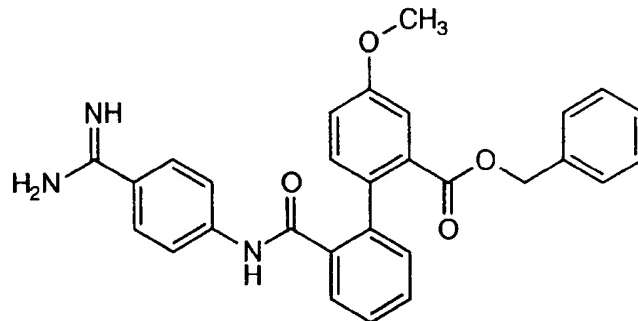
5 7.54(2H, m), 7.23-7.32(4H, m), 7.03-7.07(2H, m), 6.96(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz),

6.82(1H, d, J=2.6Hz), 4.99(2H, s), 3.80(3H, s)。

実施例 7 (10)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-メトキシ-2-ビフェ

10 ニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (CD₃OD): δ 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, m), 7.54(2H, d, J=8.8Hz),

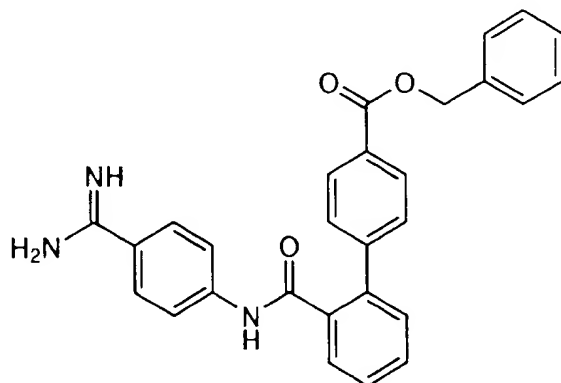
7.45-7.49(2H, m), 7.36(1H, d, J=2.6Hz), 7.25-7.30(4H, m), 7.06-7.23(4H, m),

15 5.14(2H, s), 3.81(3H, s)。

実施例 7 (11)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ビフェニルカルボン

酸・ベンジルエステル



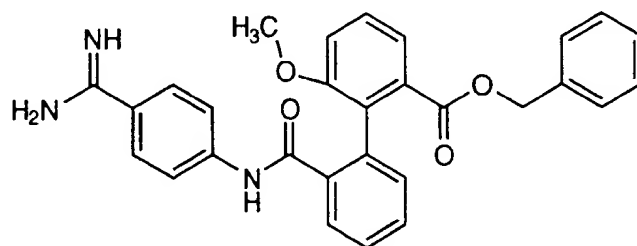
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.70(4H, s), 7.68-7.50(6H, m),

5 7.46-7.32(5H, m), 5.33(2H, s)。

実施例 7 (12)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (CD₃OD): δ 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, m), 7.52(2H, d, J=8.8Hz),

7.38-7.50(4H, m), 7.28-7.34(3H, m), 7.04-7.20(4H, m), 5.15(1H, d, J=12.0Hz),

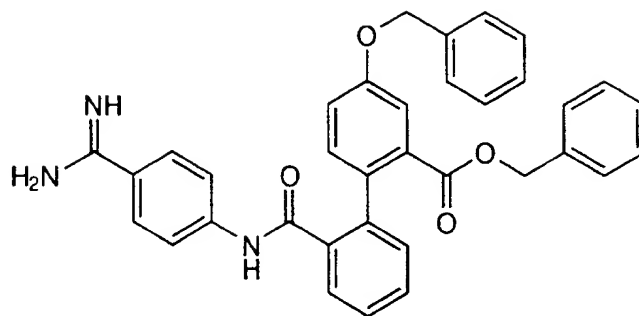
5.08(1H, d, J=12.0Hz), 3.63(3H, s)。

15

実施例 7 (13)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ベンジルオキシ-2-

ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



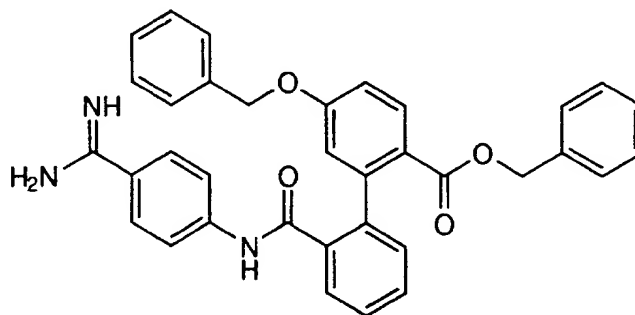
TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, m), 7.54(2H, d, J=8.8Hz),

5 7.14-7.49(16H, m), 5.12(2H, s), 5.10(2H, s)。

実施例 7 (14)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - ベンジルオキシ - 2 -
ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

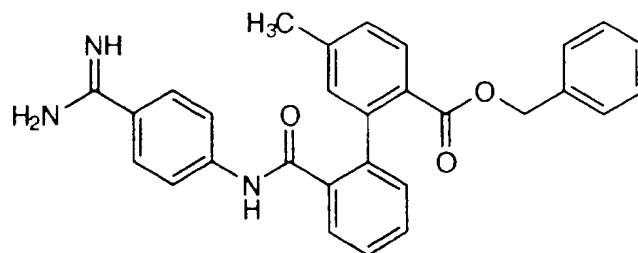
NMR(d₆-DMSO): δ 10.50(1H, s), 9.21(1.5H, s), 8.96(1.5H, s), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(4H, s), 7.65(1H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.24-7.40(9H, m), 7.03-7.08(3H, m), 6.93(1H, d, J=2.6Hz), 5.15(2H, s), 5.00(2H, s)。

15

実施例 7 (15)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 2 - ビフェニル

ルカルボン酸・ベンジルエステル



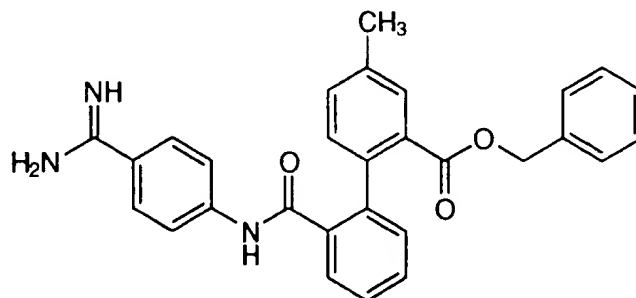
TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 9.11(2H, s), 8.87(2H, s), 7.61(4H, t, J=8.0Hz), 7.52(1H,

5 dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 7.38(1H, t, J=8.0Hz), 7.20-7.03(5H, m), 7.01(1H, brs), 6.92(1H, d, J=7.5Hz), 6.91(1H, d, J=8.0Hz), 4.87(2H, s), 2.22(3H, s)。

実施例 7 (16)

10 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-メチル-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

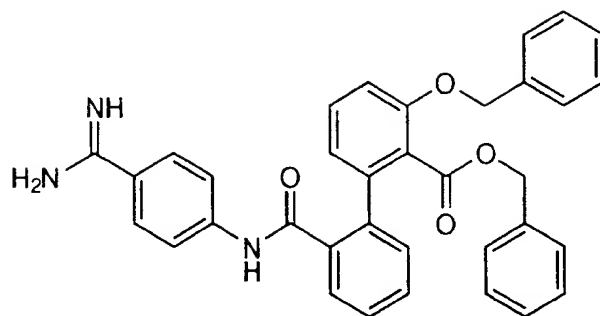
NMR(d_6 -DMSO): δ 9.15(2H, brs), 8.89(2H, s), 7.66(4H, brs), 7.60-7.47(2H,

15 m), 7.45(1H, brt, J=8.0Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.26-7.02(5H, m), 7.02-6.90(2H, m), 4.93(2H, s), 2.26(3H, s)。

実施例 7 (17)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-ベンジルオキシ-2-

ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

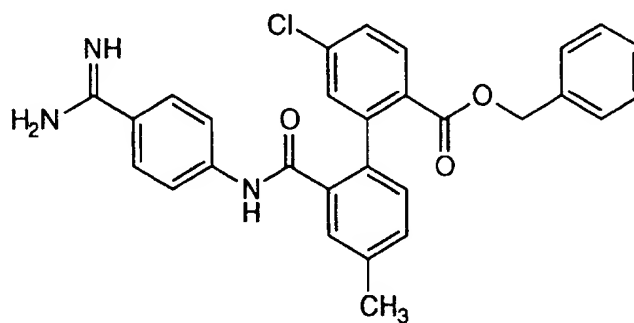
NMR(CD₃OD): δ 7.67(1H, m), 7.66(2H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.56(2H, m),

5 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.13-7.39(12H, m), 7.09(1H, d, J=8.4Hz), 6.82(1H, d, J=6.8Hz), 5.15(2H, s), 4.86(2H, s)。

実施例 7 (18)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 5 - クロロ

10 - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

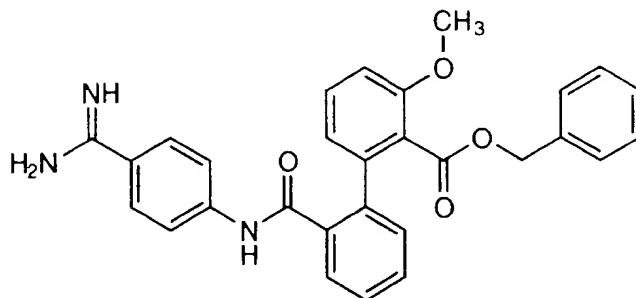
NMR(CDCl₃): δ 9.29(1H, s), 8.80(2H, s), 8.59(2H, s), 7.72(2H, d,

J=8.2Hz), 7.49(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.4-7.1(9H, m), 6.94(1H, d,

15 J=8.2Hz), 5.10(2H, s), 2.36(3H, s)。

実施例 7 (19)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

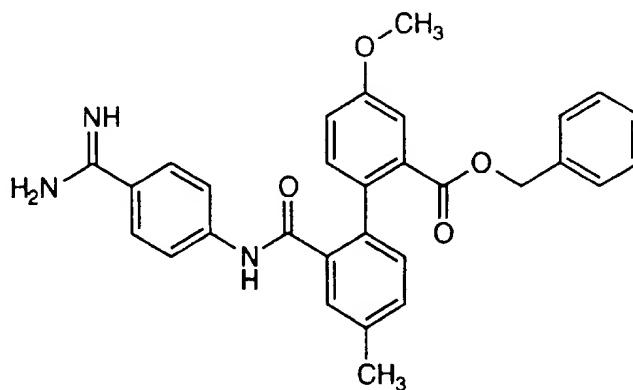


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

- 5 NMR(CD₃OD): δ 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.66(1H, m), 7.43-7.55(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.27-7.40(4H, m), 7.16-7.22(3H, m), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 6.80(1H, d, J=7.0Hz), 5.15(2H, s), 3.84(3H, s)。

実施例 7 (20)

- 10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メチル-4-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

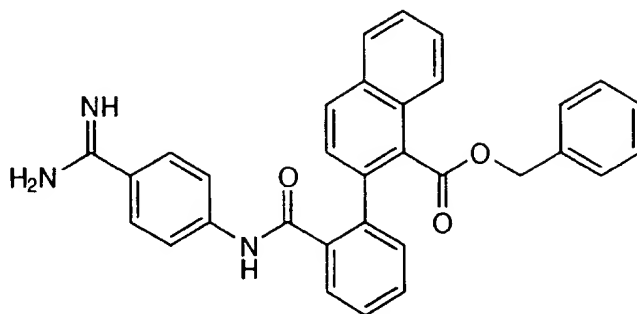


TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

- 15 NMR(CDCl₃): δ 8.95(2H, brs), 8.44(1H, brs), 7.72(2H, brs), 7.45(1H, s), 7.4-7.3(6H, m), 7.17(2H, d, J=6.4Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.96(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 5.17(2H, s), 3.74(3H, s), 2.40(3H, s)。

実施例 7 (21)

2 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 1 - ナフタ
レンカルボン酸・ベンジルエステル



5

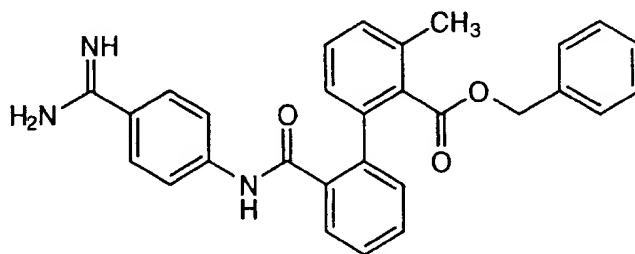
TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.62(1H, s), 9.09(3H, br.s), 7.98-8.05(2H, m), 7.78-7.90(2H, m), 7.73(4H, s), 7.57-7.63(4H, m), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, m), 7.26-7.29(3H, m), 7.08-7.12(2H, m), 5.16(2H, br.s)。

10

実施例 7 (22)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - メチル - 2 - ビフェニ
ルカルボン酸・ベンジルエステル

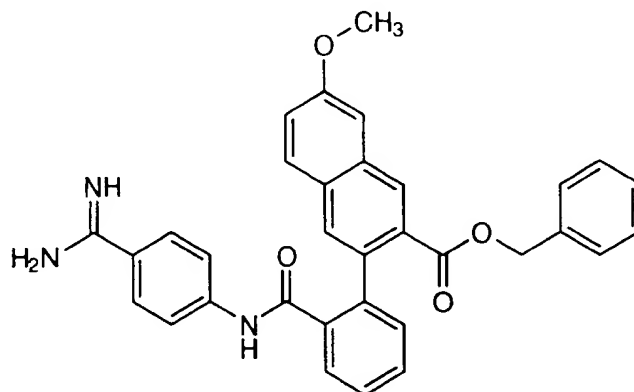


15 TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 9.09(2H, brs), 8.82(1H, s), 8.33(2H, brs), 7.82-7.60(3H, m), 7.52-7.03(12H, m), 6.98(1H, dd, J=1.0, 8.5Hz), 5.15(1H, d, J=10Hz), 5.03(1H, d, J=10Hz), 2.40(3H, s)。

実施例 7 (23)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 7 - メトキシ - 2 - ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル



5

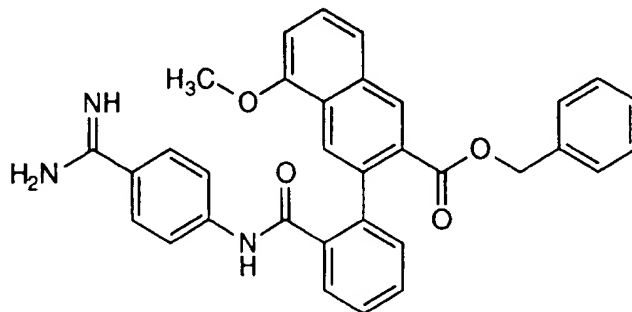
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.53(1H, br.s), 9.08(3H, br.s), 8.33(1H, s), 7.89(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.7-7.4(10H, m), 7.4-7.2(4H, m), 7.2-7.0(2H, m), 5.06(2H, br.s), 3.87(3H, s)。

10

実施例 7 (24)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 5 - メトキシ - 2 - ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル



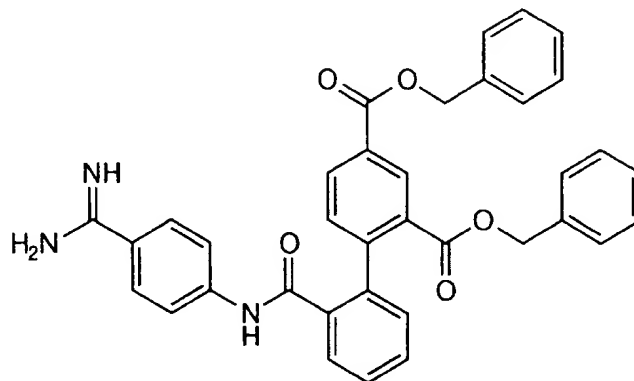
15 TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.56(1H, s), 9.06(3H, br.s), 8.38(1H, s), 8.02(1H, s),

7.8-7.4(10H, m), 7.3-7.2(3H, m), 7.2-7.0(3H, m), 5.07(2H, s), 3.94(3H, s)。

実施例 7 (25)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 4-ビフェニルジカル
5 ボン酸・ジベンジルエステル

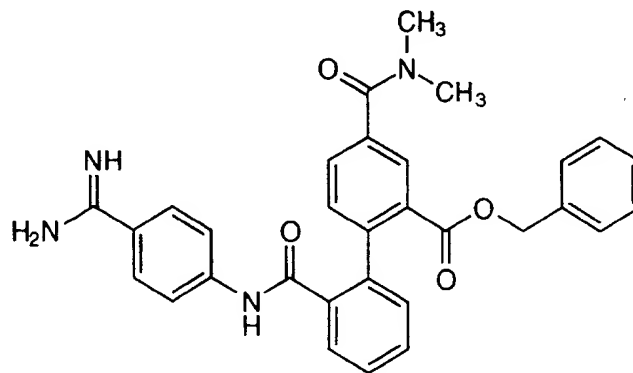


TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (CD₃OD): δ 8.50(1H, d, J=1.8Hz), 8.18(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz),
7.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.10-7.54(15H, m), 5.37(2H, s),
10 5.11(2H, s)。

実施例 7 (26)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ジメチルカルバモイル
- 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



15

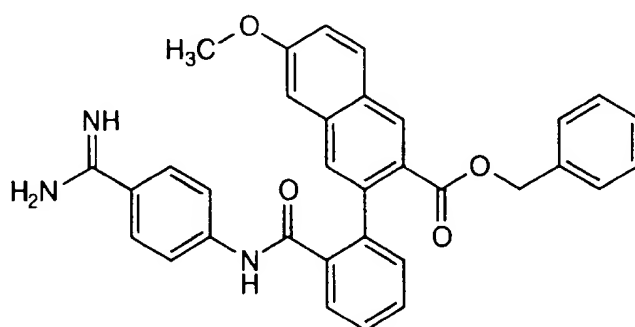
TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.90(1H, d, J=1.8Hz), 7.50-7.70(8H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.31(4H, m), 7.12-7.16(2H, m), 5.12(2H, s), 3.09(3H, s), 2.92(3H, s)。

5

実施例 7 (27)

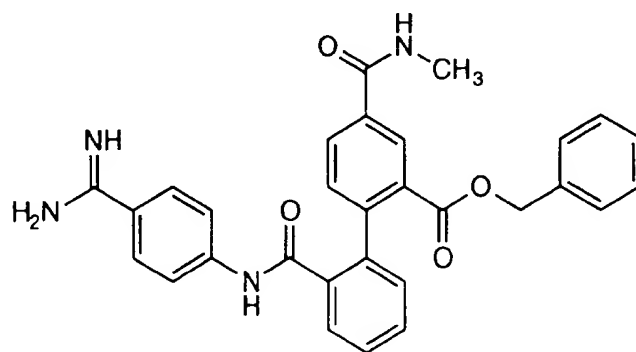
3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-6-メトキシ-2-ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル



10 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2)。

実施例 7 (28)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-メチルカルバモイル-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



15

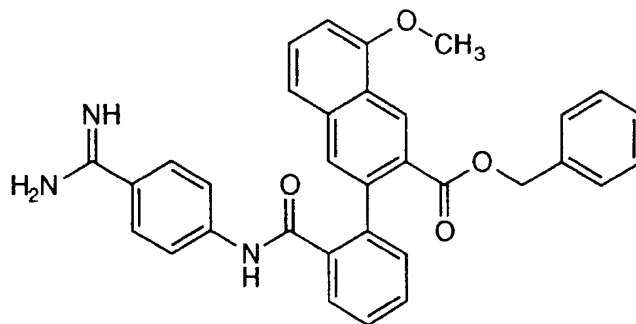
TLC: Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz),

7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, m), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.55(2H, m),
7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(4H, m), 7.13-7.18(2H, m), 5.16(2H, s),
2.91(3H, s)。

5 実施例 7 (29)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 8 - メトキシ
シ - 3 - ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル

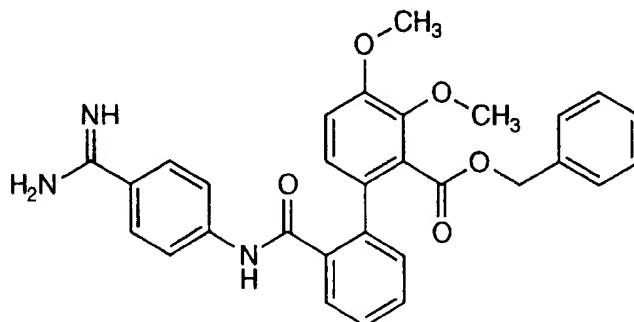


TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

10 NMR(d_6 -DMSO): δ 10.57(1H, s), 9.3-8.8(3H, br), 8.62(1H, s), 7.80(1H, s),
7.8-7.4(10H, m), 7.4-7.2(3H, m), 7.2-7.0(3H, m), 5.07(2H, br.s), 3.98(3H, s)。

実施例 7 (30)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3, 4 - ジメトキシ - 2 -
15 ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

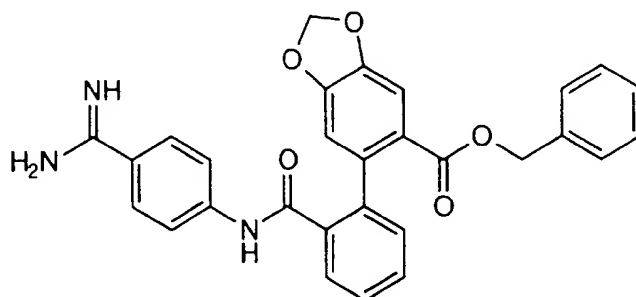


TLC: Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.71-7.62(3H, m), 7.54(2H, d, J=9.0Hz), 7.50(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.43(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.33-7.16(6H, m), 7.06(1H, d, J=9.0Hz), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 5.17(2H, s), 3.80(3H, s), 3.77(3H, s)。

5 実施例 7 (31)

6 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 1, 2 - メチレンジオキシベンゼン - 5 - カルボン酸・ベンジルエステル

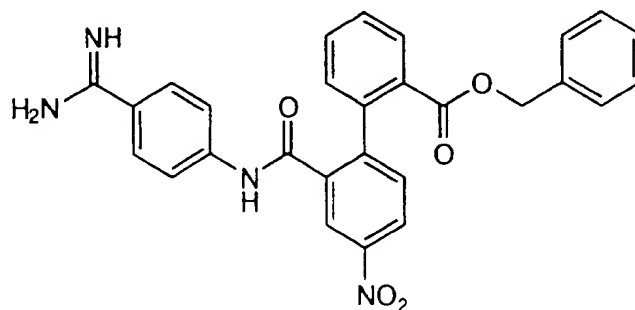


TLC : R_f 0.70 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

10 NMR (CD₃OD) : δ 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 7.62-7.55(3H, m), 7.51-7.41(2H, m), 7.31-7.22(4H, m), 7.22-7.10(3H, m), 6.72(1H, s), 6.03 and 6.00(2H, brs), 5.08(2H, s)。

実施例 7 (32)

15 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ニトロ - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



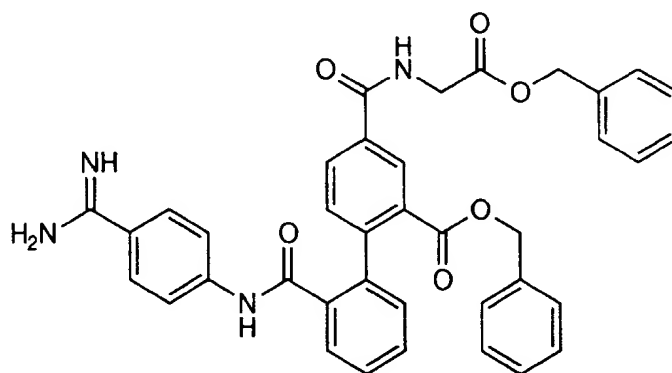
TLC : R_f 0.62 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NM R(CD₃OD) : δ 8.32(1H, d, J=2.5Hz), 8.19(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 8.01-7.96(1H, m), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.63(2H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.48(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.44(1H, d, J=8.5Hz), 7.33(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.24-7.66(5H, m), 5.06 and 5.04(2H, s)。

5

実施例 7 (33)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((ベンジルオキシカルボニルメチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

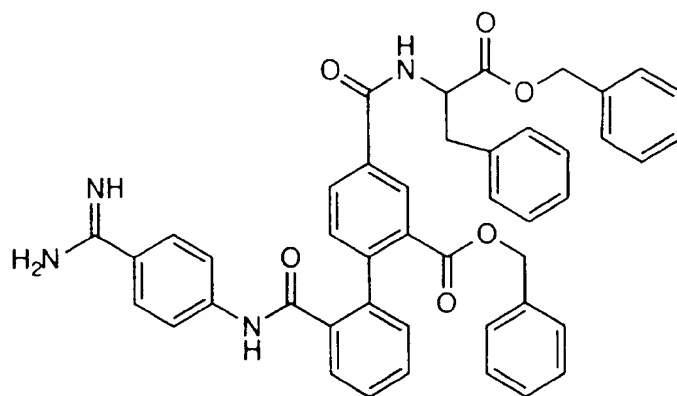
NM R(CD₃OD) : δ 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.67(2H, d, J=9.2Hz), 7.66(1H, m), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.50-7.55(2H, m), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.37(9H, m), 7.13-7.18(2H, m), 5.20(2H, s),

15 5.14(2H, s), 4.16(2H, s)。

実施例 7 (34)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルエチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

20

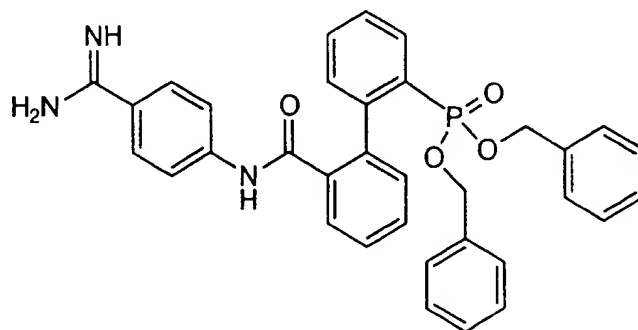


TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.23(1H, d, J=1.8Hz), 7.86(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz),
 7.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.66(1H, m), 7.59(2H, d, J=9.0Hz), 7.49-7.54(2H, m),
 5 7.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.27-7.29(8H, m), 7.18-7.20(8H, m), 5.15(2H, s),
 5.13(2H, s), 4.83(1H, dd, J=6.2, 9.2Hz), 3.27(1H, dd, J=6.2, 13.8Hz), 3.10(1H,
 dd, J=9.2, 13.8Hz)。

実施例 7 (35)

10 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルホスホン
 酸・ジベンジルエステル

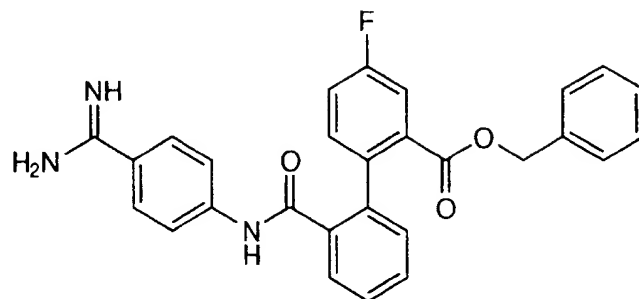


TLC: R_f 0.80 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.96-7.84(1H, m), 7.68-7.20(21H, m), 4.90-4.82(4H, m)。

実施例 7 (36)

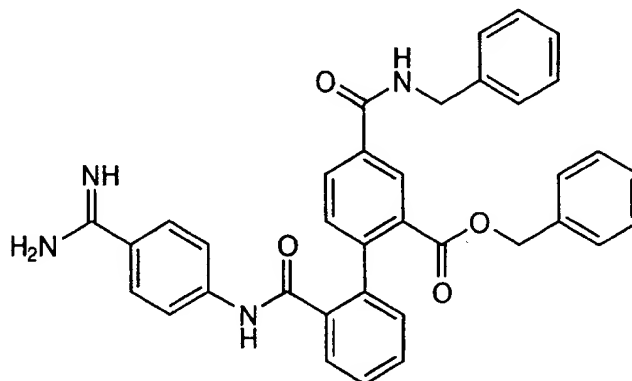
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-フルオロ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



- 5 TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;
 NMR(CD₃OD) : δ 7.58-7.72(6H, m), 7.47-7.55(2H, m), 7.22-7.34(6H, m),
 7.11-7.16(2H, m), 5.12(2H, s)。

実施例 7 (37)

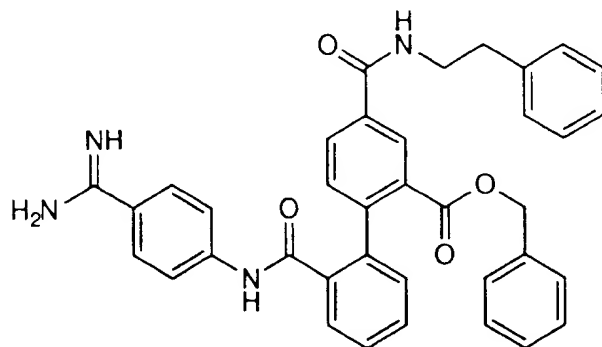
- 10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ベンジルカルバモイル
 - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



- TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;
 NMR(CD₃OD) : δ 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.65-
 15 7.69(3H, m), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.50-7.55(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz),
 7.24-7.34(9H, m), 7.13-7.17(2H, m), 5.13(2H, s), 4.56(2H, s)。

実施例 7 (38)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-フェネチルカルバモイル
 ルー 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



5

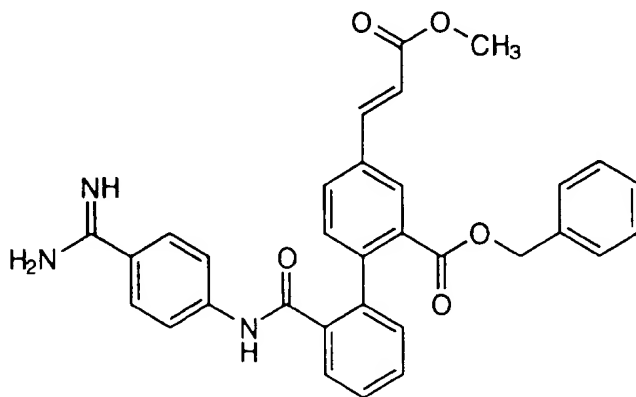
TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.28(1H, d, J=2.0Hz), 7.92(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.66-7.70(3H, m), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.49-7.54(2H, m), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.13-7.30(11H, m), 5.13(2H, s), 3.58(2H, t, J=7.0Hz), 2.89(2H, t, J=7.0Hz)。

10

実施例 7 (39)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((1E)-2-メトキシカルボニルエテニル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



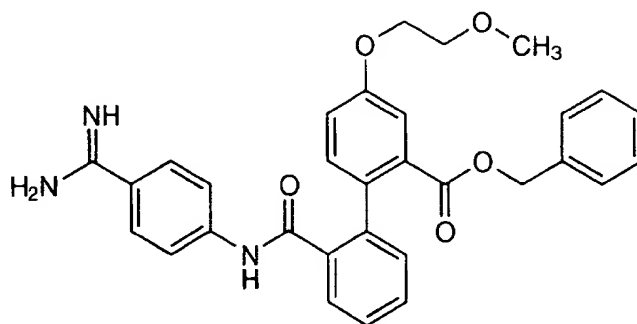
15 TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

NMR(CDCl₃+CD₃OD): δ 7.97(1H, s), 7.8-7.5(6H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.4-

7.2(7H, m), 7.11(1H, d, J=6.6Hz), 6.46(1H, d, J=16.2Hz), 5.24(2H, d, J=5.6Hz),
3.80(3H, s)。

実施例 7 (40)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2-メトキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



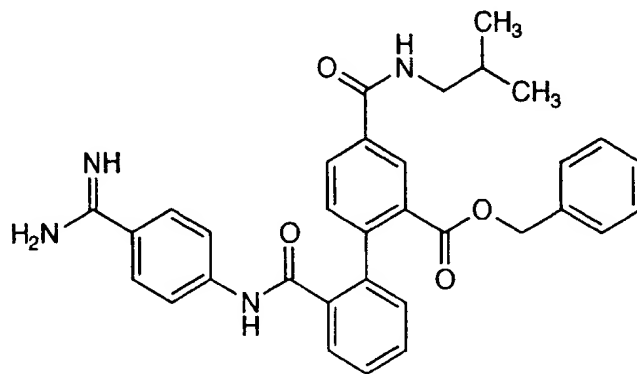
TLC: Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.47(1H, br.s), 9.11(3H, br.s), 7.8-7.4(3H, m),

- 10 7.73(4H, like s), 7.4-7.1(7H, m), 7.1-7.0(2H, m), 5.01(2H, s), 4.12(2H, t, J=4.4Hz), 3.64(2H, t, J=4.4Hz), 3.33(3H, s)。

実施例 7 (41)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2-メチルプロピル)カルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

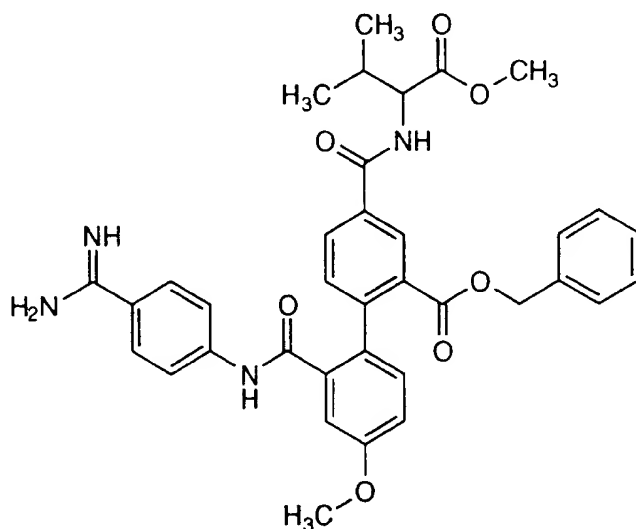


TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.33(1H, d, J=1.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.65-7.70(3H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.26-7.29(4H, m), 7.15-7.18(2H, m), 5.14(2H, s), 3.18(2H, d, J=6.8Hz), 1.92(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.8Hz)。

実施例 7 (4.2)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 -
((1-メトキシカルボニル - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2 -
10 ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

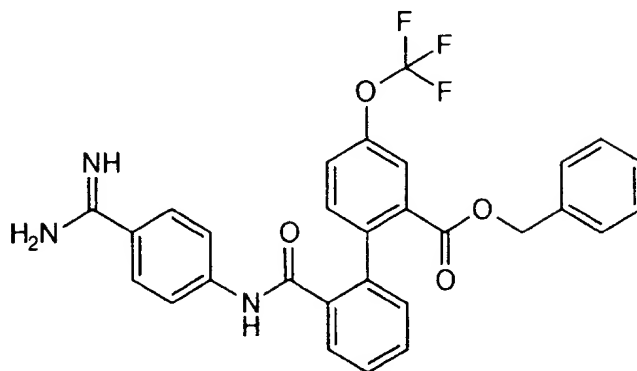


TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.68(2H, d, J=9.2Hz), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.14-7.20(4H, m), 7.06(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 5.14(2H, s), 4.47(1H, d, J=7.0Hz), 3.90(3H, s), 3.74(3H, s), 2.25(1H, m), 1.02(3H, d, J=7.0Hz), 1.00(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 7 (4.3)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-トリフロメチルオキシ
- 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



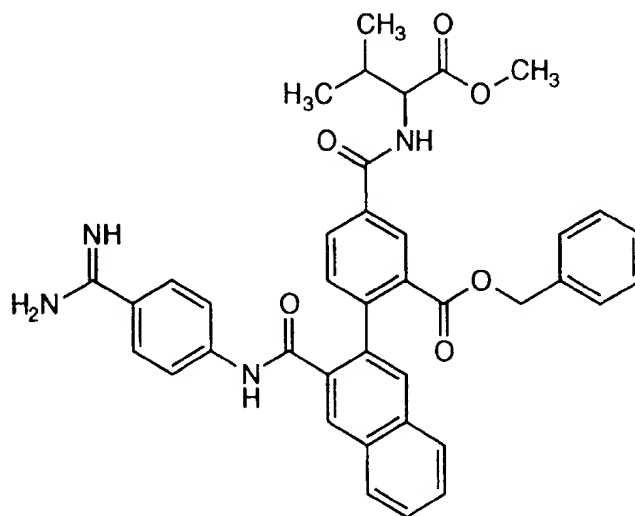
TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

5 NMR(CD₃OD): δ 7.73-7.11(16H, m), 5.11(2H, s)。

実施例 7 (44)

2 - (3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン-2-イル)
- 5 - ((1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル)

10 安息香酸・ベンジルエステル



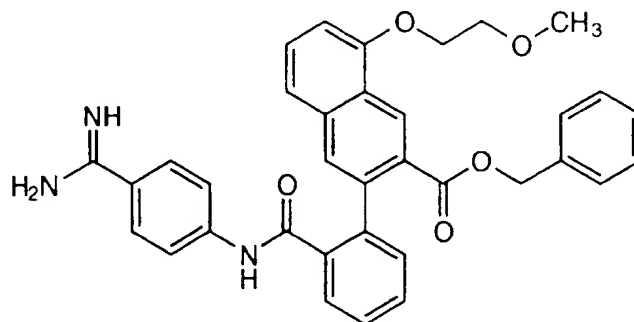
TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.39(1H, d, J=1.8Hz), 8.21(1H, s), 8.00-8.07(2H, m),

7.88(1H, m), 7.75(1H, s), 7.71(4H, s), 7.62-7.66(2H, m), 7.53(1H, d, J=7.8Hz),
6.92-7.13(5H, m), 5.06(2H, s), 4.50(1H, d, J=7.0Hz), 3.75(3H, s), 2.27(1H, m),
1.04(3H, d, J=6.6Hz), 1.02(3H, d, J=6.6Hz)。

5 実施例 7 (45)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 8 - (2 -
メトキシエトキシ) - 2 - ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル

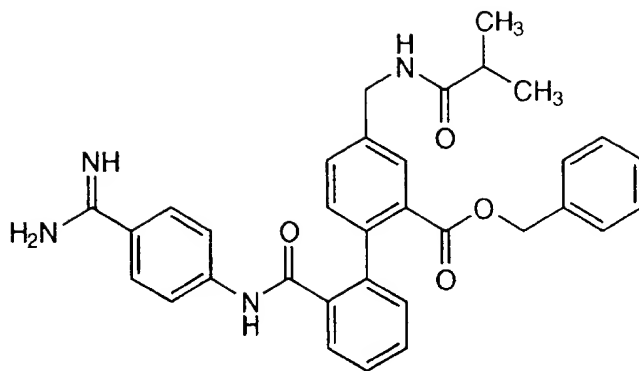


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

10 NMR(d₆-DMSO): δ 10.58(1H, s), 9.09(3H, br.s), 8.65(1H, s), 7.79(1H, s),
7.75-7.65(5H, m), 7.65-7.4(5H, m), 7.3-7.2(3H, m), 7.2-7.0(3H, m), 5.04(2H,
br.s), 4.4-4.2(2H, m), 3.8-3.7(2H, m), 3.32(3H, s)。

実施例 7 (46)

15 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((イソプロピルカル
ボニル) アミノメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



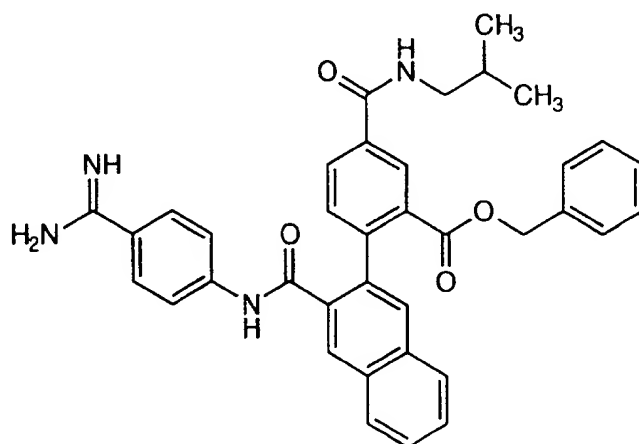
TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.76-7.42(9H, m), 7.30-7.14(7H, m), 5.12(2H, s), 4.38(2H, s), 2.53-2.40(1H, m), 1.09(6H, d, J=6.8Hz)。

5

実施例 7 (47)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
- 5 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステ
ル



10

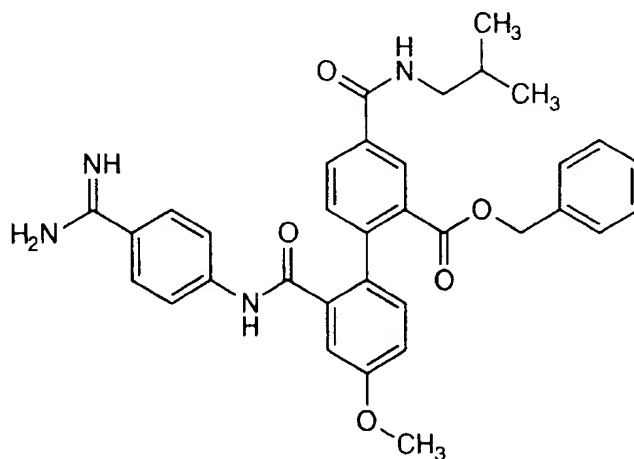
TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.38(1H, d, J=2.0Hz), 8.22(1H, s), 8.00-8.06(2H, m), 7.90(1H, m), 7.76(1H, s), 7.71(4H, s), 7.62-7.69(3H, m), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 6.91-7.13(4H, m), 5.06(2H, s), 3.21(2H, d, J=7.0Hz), 1.94(1H, m), 0.97(6H, d,

J=6.6Hz)。

実施例 7 (48)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 -
 5 ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



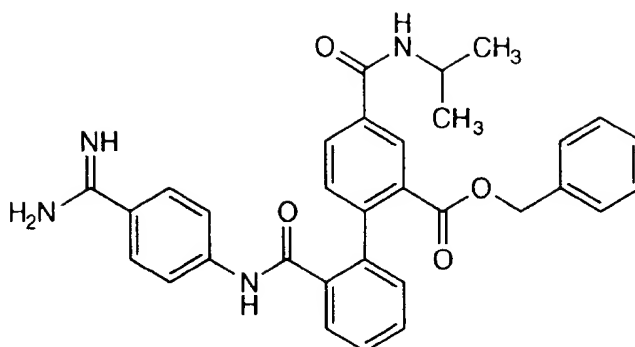
TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 7.94(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz),

- 10 7.67(2H, d, J=9.2Hz), 7.58(2H, d, J=9.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.15-7.19(4H, m), 7.05(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 5.14(2H, s), 3.89(3H, s), 3.18(2H, d, J=7.0Hz), 1.91(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 7 (49)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-イソプロピルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

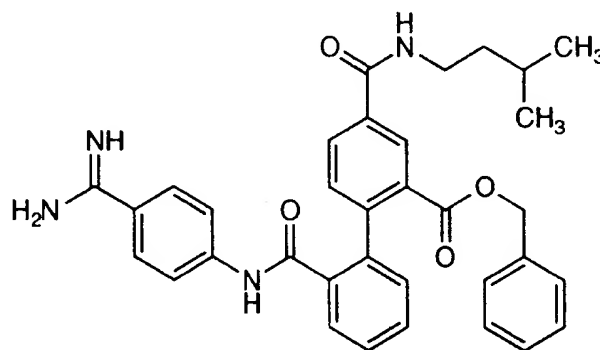
NMR(CD₃OD): δ 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.70-

7.50(7H, m), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(4H, m), 7.18-7.12(2H, m),

5 5.14(2H, s), 4.19(1H, quintet, J=6.6Hz), 1.24(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 7 (50)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3 - メチルブチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.69-

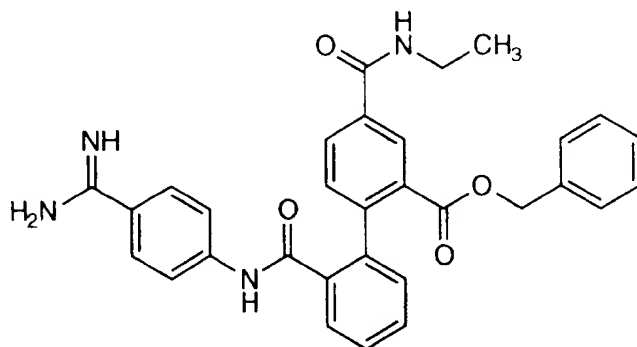
7.50(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(4H, m), 7.18-7.12(2H, m),

5.13(2H, s), 3.43-3.29(2H, m), 1.75-1.60(1H, m), 1.60-1.45(2H, m), 0.95(6H, d,

15 J=6.6Hz)。

実施例 7 (51)

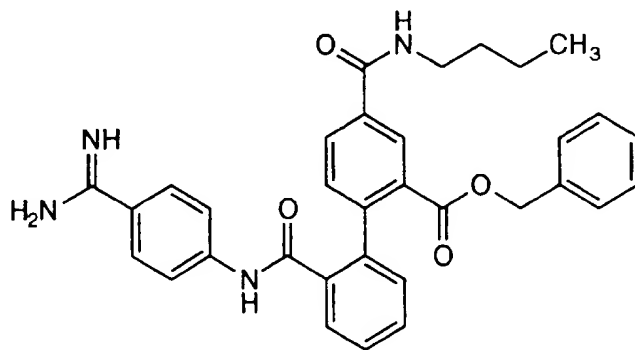
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-エチルカルバモイル -
2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



- 5 TLC: R_f 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);
NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.69-7.50(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(4H, m), 7.17-7.15(2H, m), 5.13(2H, s), 3.45-3.35(2H, m), 1.21(3H, t, J=7.4Hz)。

10 実施例 7 (52)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ブチルカルバモイル -
2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

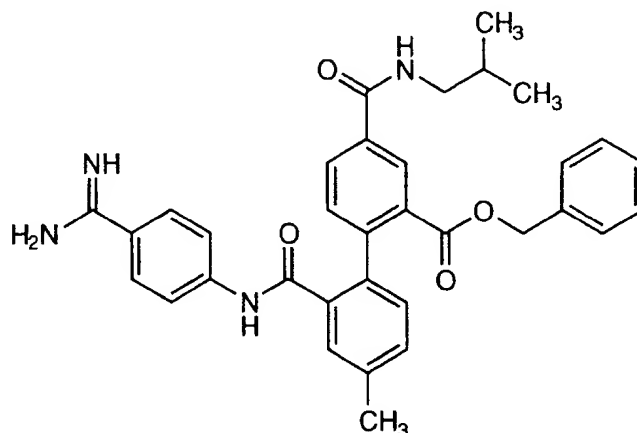


- TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);
15 NMR(CD₃OD): δ 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.70-7.50(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.25(4H, m), 7.18-7.12(2H, m),

5.13(2H, s), 3.40-3.32(2H, m), 1.65-1.30(4H, m), 0.96(3H, t, J=7.4Hz)。

実施例 7 (53)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 4 - ((2
5 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジル
エステル



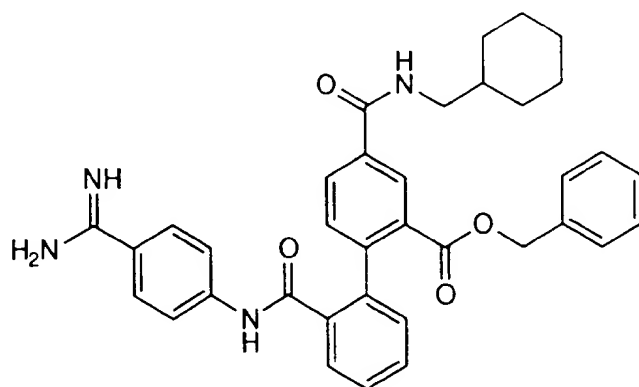
TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.95(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz),

10 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(1H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz),
7.35(1H, m), 7.25-7.31(3H, m), 7.11-7.17(3H, m), 5.13(2H, s), 3.18(2H, d,
J=6.8Hz), 2.46(3H, s), 1.91(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 7 (54)

15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロヘキシルメ
チル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.69-

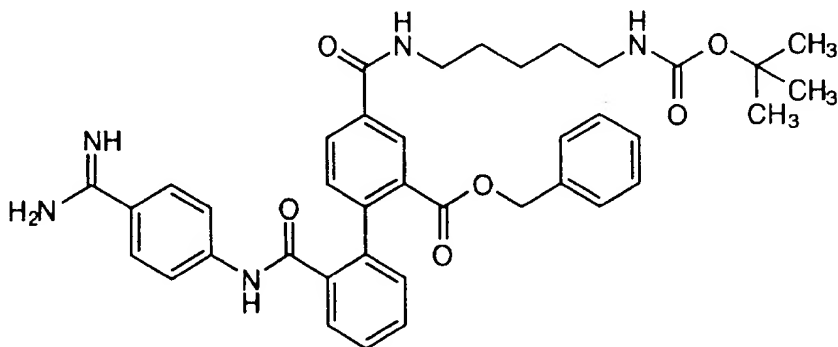
7.50(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(4H, m), 7.18-7.15(2H, m),

5 5.13(2H, s), 3.20(2H, d, J=7.0Hz), 1.85-1.40(6H, m), 1.40-0.90(5H, m)。

実施例 7 (5.5)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ペンチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン

10 酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.70-

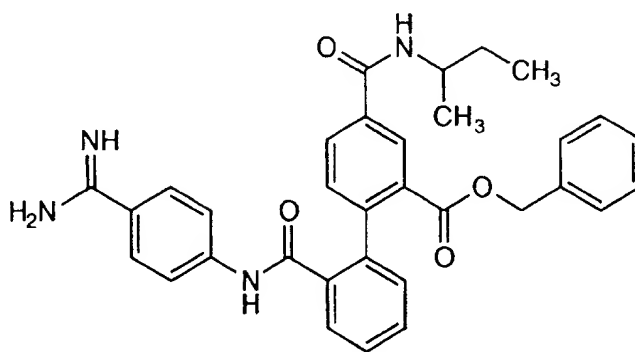
7.50(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.25(4H, m), 7.18-7.13(2H, m),

15 5.13(2H, s), 3.40-3.32(2H, m), 3.03(2H, t, J=6.6Hz), 1.70-1.30(6H, m),

1.41(9H, s)。

実施例 7 (56)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



5

TLC: R_f 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);

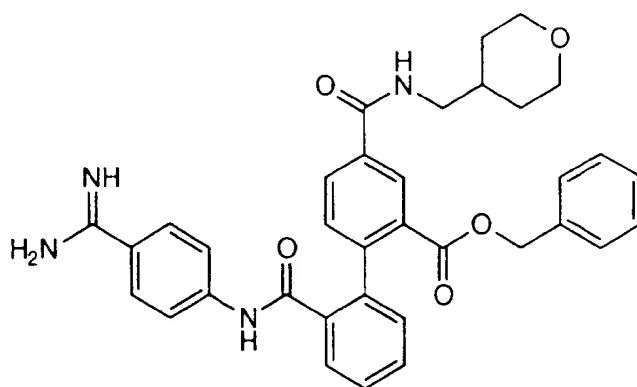
NMR(CD₃OD): δ 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.70-7.50(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.25(4H, m), 7.18-7.13(2H, m), 4.01(1H, sextet, J=6.6Hz), 1.66-1.51(2H, m), 1.21(3H, d, J=6.6Hz), 0.94(3H, t,

10 J=7.2Hz)。

実施例 7 (57)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((テトラヒドロピラン-4-イルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

15 ルエステル



TLC: R_f 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (CD₃OD) : δ 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),

7.69-7.65(3H, m), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.57-7.47(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz),

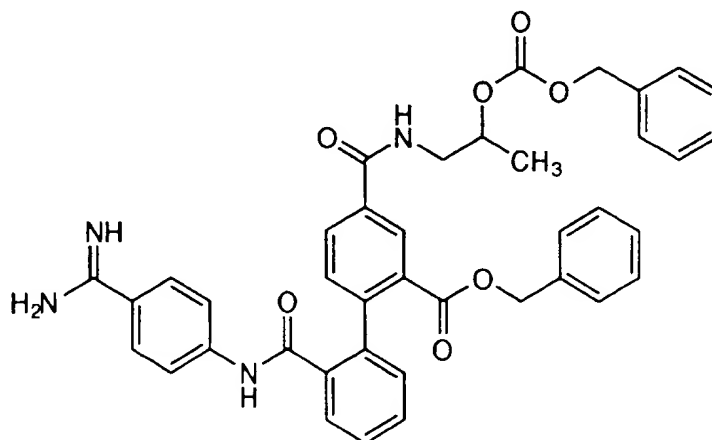
5 7.29-7.23(4H, m), 7.17-7.12(2H, m), 5.12(2H, brs), 3.93(2H, dd, J=11Hz, 2.5Hz),

3.38(2H, td, J=11Hz, 2.0Hz), 3.26(2H, d, J=7.0Hz), 1.96-1.80(1H, m), 1.65(2H,

dd, $J=13\text{Hz}$, 1.0Hz), 1.40-1.24(2H, m).

实施例 7 (58)

10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-ベンジルオキシカルボニルオキシプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



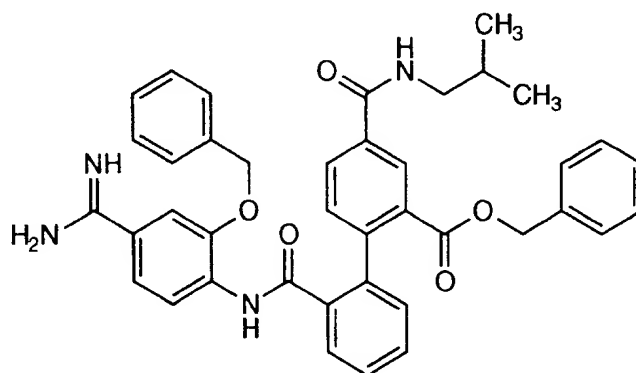
TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);

NMR(CD₃OD) : δ 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.92(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.68-7.51(7H, m), 7.41(1H, d, J=8.2Hz), 7.28-7.25(9H, m), 7.17-7.14(2H, m), 5.12(2H, s), 5.07(2H, s), 5.07-4.90(1H, m), 3.61(1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.47(1H, dd, J=7.4, 14.0Hz), 1.30(3H, d, J=6.4Hz)。

5

実施例 7 (59)

2' - (4 - アミノ - 2 - ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 4 -
((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベン
ンジルエステル

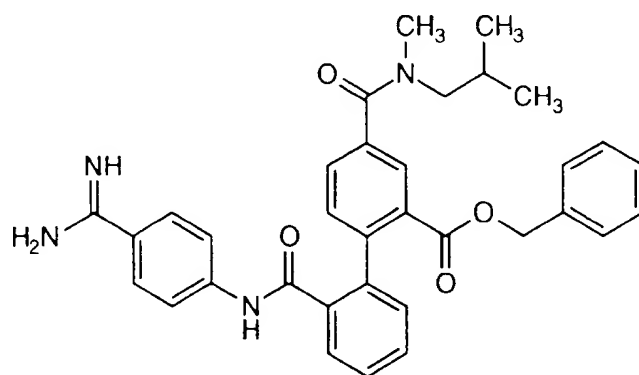


10

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR(CD₃OD) : δ 8.43(1H, d, J=8.5Hz), 8.24(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.69-7.65(1H, m), 7.51-7.42(2H, m), 7.38-7.29(5H, m), 7.27(1H, d, J=1.5Hz), 7.25-7.16(5H, m), 7.13-7.09(1H, m), 7.02-6.98(2H, m),
15 5.06(1H, d, J=12Hz), 5.01(1H, d, J=12Hz), 4.94(1H, d, J=12Hz), 4.86(1H, d, J=12Hz), 3.18(2H, d, J=7.0Hz), 1.98-1.84(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 7 (60)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (N - メチル - N -
20 (2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベン
ンジルエステル



TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.87(1H, brs), 7.71-7.41(9H, m), 7.31-7.26(4H, m), 7.15-

7.13(2H, m), 5.13(2H, s), 3.40-3.31(2H, m, each of rotamers), 3.30-3.05(2H, m,

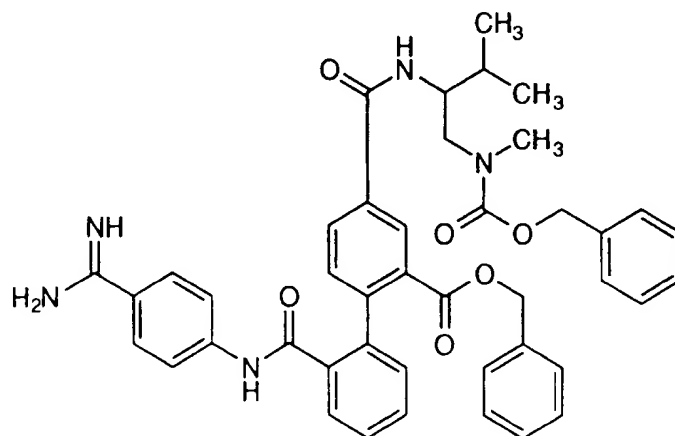
5 each of rotamers), 3.05(3H, s, each of rotamers), 2.89(3H, s, each of rotamers),

2.20-1.80(1H, m), 0.98(3H, d, J=6.6Hz, each of rotamers), 0.65(3H, d, J=6.6Hz,

each of rotamers)。

実施例 7 (61)

- 10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチル-1-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) プロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



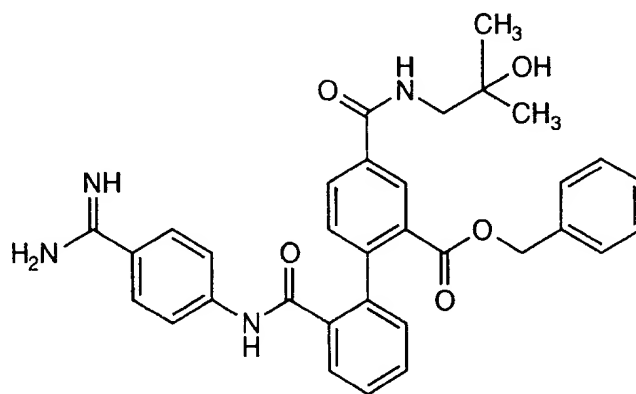
TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.68(1H, br.s), 9.4-8.8(3H, br), 8.5-8.2(1H, br), 8.24(1H, br.s), 8.1-7.9(1H, br), 7.8-7.6(5H, m), 7.56(2H, m), 7.40(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.4-7.1(9H, m), 7.1-7.0(2H, m), 5.03(2H, s), 4.97(2H, s), 4.2-4.0(1H, br), 3.7-3.2(2H, m), 2.9-2.7(3H, m), 1.75(1H, m), 1.0-0.8(6H, m)。

5

実施例 7 (62)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

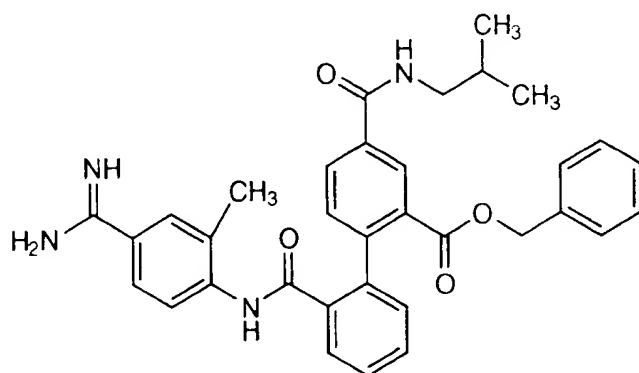
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 8.35(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 7.70-7.61(5H, m), 7.55-7.50(2H, m), 7.44(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.20(4H, m), 7.18-7.13(2H, m), 5.13(2H, s), 3.40(2H, s), 1.22(6H, s)。

15

実施例 7 (63)

2' - (4-アミノ-2-メチルフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),

7.76-7.70(1H, m), 7.69(1H, d, J=8.0Hz), 7.58-7.48(4H, m), 7.45(1H, d, J=8.0Hz),

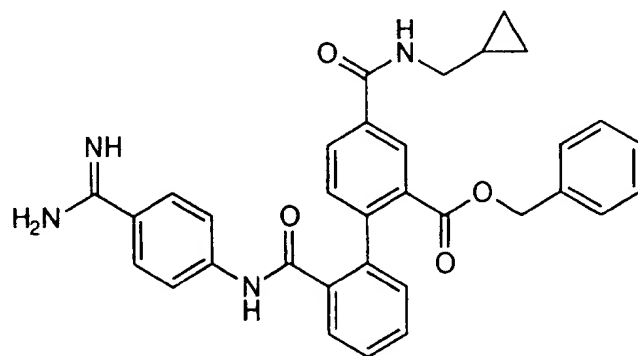
5 7.30-7.21(4H, m), 7.21-7.10(2H, m), 5.14(2H, s), 3.19(2H, d, J=7.0Hz),

1.95(3H, s), 2.02-1.81(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 7 (64)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロプロピルメ

10 チル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:水 = 8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.34(1H, d, J=2.0Hz), 7.98(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.50-

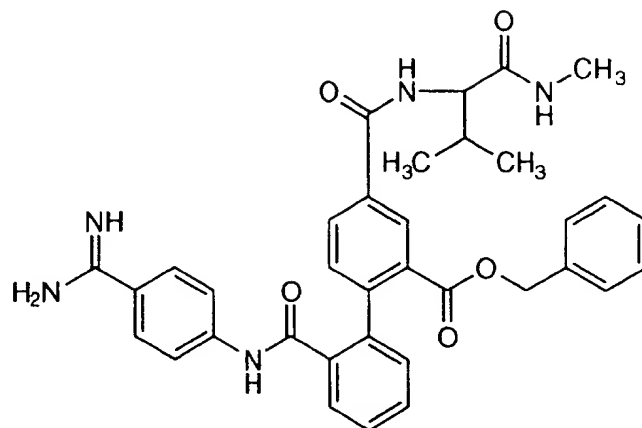
7.70(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.30(4H, m), 7.14-7.19(2H, m),

15 5.14(2H, s), 3.23(2H, d, J=7.0Hz), 1.09(1H, m), 0.47-0.56(2H, m), 0.23-0.30(2H,

m)。

実施例 7 (65)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1 - (メチルカル
 バモイル) - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボ
 5 ン酸・ベンジルエステル

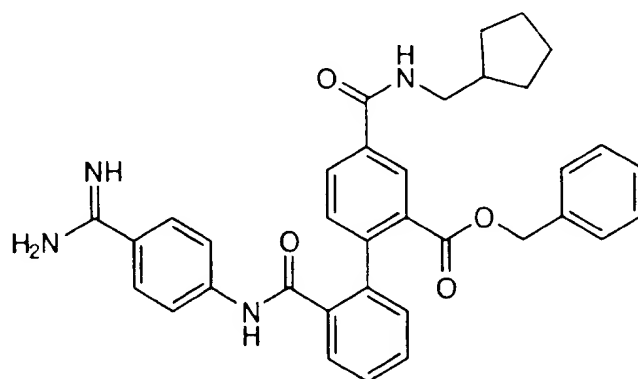


TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 8.33(1H, d, J=1.5Hz), 8.01(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.68-
 7.65(4H, m), 7.61-7.58(2H, m), 7.53-7.50(2H, m), 7.44(1H, d, J=7.8Hz), 7.28-
 10 7.26(3H, m), 7.17-7.14(2H, m), 5.13(2H, s), 4.27(1H, d, J=8.1Hz), 2.75(3H, s),
 2.14(1H, sextet, J=8.1Hz), 1.01-0.97(6H, m)。

実施例 7 (66)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロペンチルメ
 15 チル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

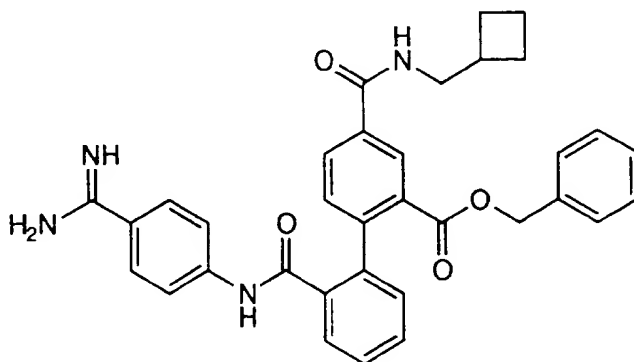


TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz),
 7.67(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.55(2H, m), 7.41(1H, d,
 5 J=8.0Hz), 7.25-7.29(4H, m), 7.13-7.18(3H, m), 5.14(2H, s), 3.29(2H, d,
 J=6.8Hz), 2.21(1H, m), 1.56-1.79(6H, m), 1.27-1.31(2H, m)。

実施例 7 (67)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロブチルメチ
 10 ル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



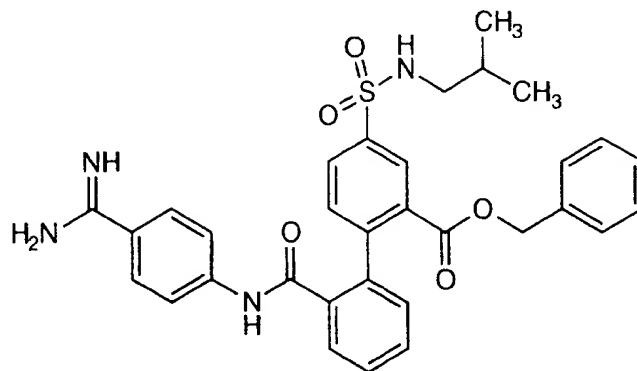
TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz),
 7.67(2H, d, J=9.2Hz), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.49-7.54(2H, m), 7.41(1H, d,
 15 J=8.0Hz), 7.24-7.29(4H, m), 7.13-7.17(3H, m), 5.13(2H, s), 3.39(2H, d,

J=7.0Hz), 2.61(1H, m), 1.76-2.11(6H, m)。

実施例 7 (68)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピ
5 ル) スルファモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



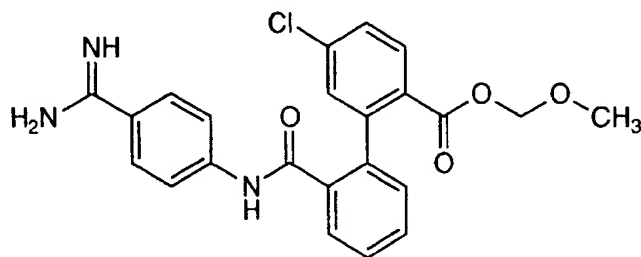
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

NMR (CD₃OD): δ 8.30(1H, d, J=1.5Hz), 7.91(1H, d, J=7.5Hz), 7.65-
7.60(5H, m), 7.60-7.50(3H, m), 7.30-7.20(4H, m), 7.20-7.10(2H, m), 5.12(2H, s),

10 2.63(2H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.60(1H, m), 0.83(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 7 (69)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-クロロ-2-ビフェニ
ルカルボン酸・メトキシメチルエステル

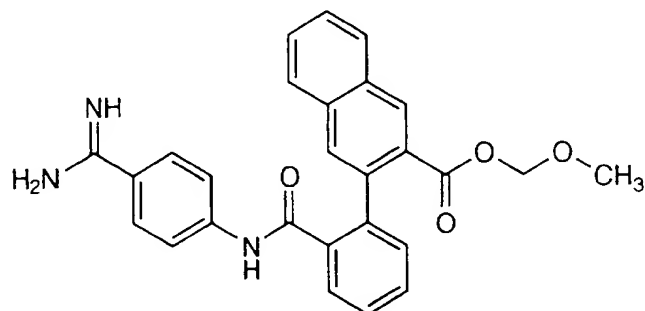


15

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 7 (70)

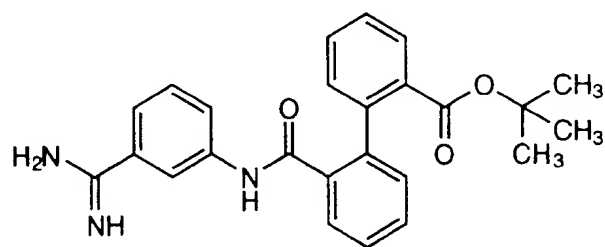
3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 2 - ナフタ
レンカルボン酸・メトキシメチルエステル



- 5 TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.56(1H, s), 9.2-8.9(3H, s), 8.50(1H, s), 8.12(1H, d, J=7.0Hz), 7.97(1H, d, J=7.0Hz), 7.83(1H, s), 7.8-7.4(10H, m), 5.16(2H, br), 3.18(3H, s)。

10 実施例 7 (71)

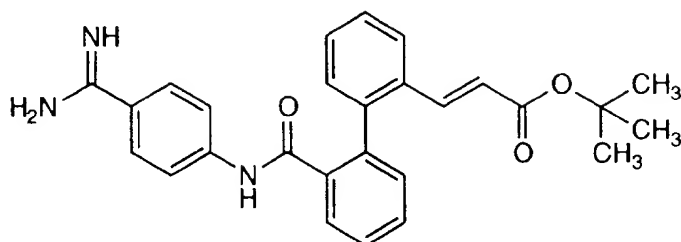
2' - (3 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン
酸・t-ブチルエステル



- TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;
15 NMR (CD₃OD) : δ 8.07(1H, s), 7.81(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.73(1H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.44-7.50(3H, m), 7.36-7.41(2H, m), 7.23-7.28(2H, m), 1.32(9H, s)。

実施例 7 (72)

2 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) ケイ皮酸・*t*-ブチルエステル

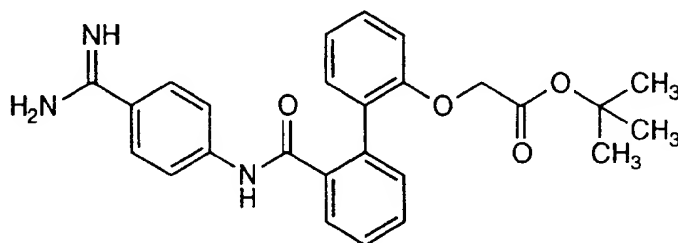


- 5 TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
NMR(CD₃OD): δ 7.76-7.30(13H, m), 6.28(1H, d, J=16Hz), 1.43(9H, s)。

実施例 7 (73)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ビフェニル-2-イルオキシ

- 10 酢酸・*t*-ブチルエステル

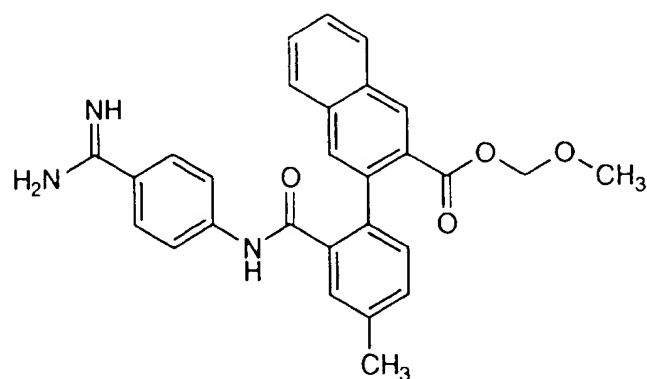


- TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
NMR(CD₃OD): δ 7.75-7.43(8H, m), 7.33-7.21(2H, m), 7.01(1H, td, J=8.0Hz, 1.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 4.47(2H, s), 1.40(9H, s)。

15

実施例 7 (74)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸・メトキシメチルエステル

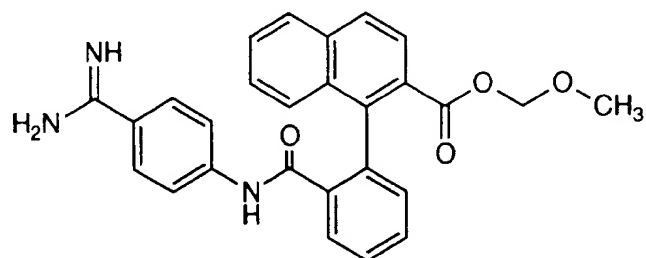


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 9.38(1H, s), 8.68(2H, brs), 8.35(3H, s), 7.80(1H, dd, J=7.0, 2.2Hz), 7.7-7.6(2H, m), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.5-7.4(2H, m), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.22(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 7.05(1H, d, J=7.6Hz), 5.37(1H, d, J=6.0Hz), 5.30(1H, d, J=6.0Hz), 3.35(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 7 (75)

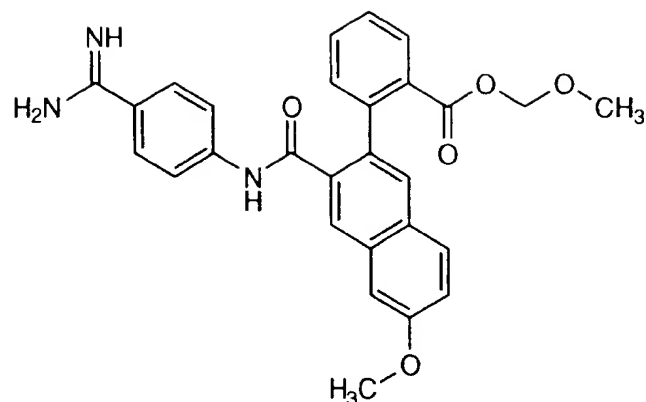
- 1 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 2 - ナフタ
 10 レンカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.65 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 7 (76)

- 15 2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシナフタ
 レン-2-イル) 安息香酸・メトキシメチルエステル



TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

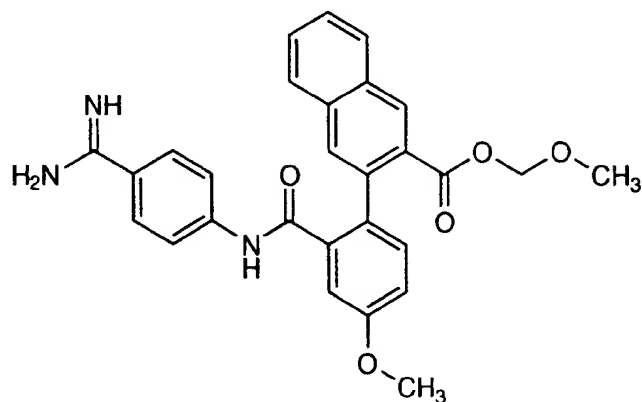
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.74(1H, br.s), 9.4-9.0(3H, br), 8.16(1H, s), 8.0-

7.7(3H, m), 7.79(4H, like s), 7.63(1H, m), 7.6-7.2(4H, m), 5.07(2H, br.s),

5 3.91(3H, s), 3.03(3H, s)。

実施例 7 (77)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸・メトキシメチルエステル



10

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.44(1H, s), 7.96(1H, dd, J=7.0Hz, 2.0Hz), 7.87(1H, dd,

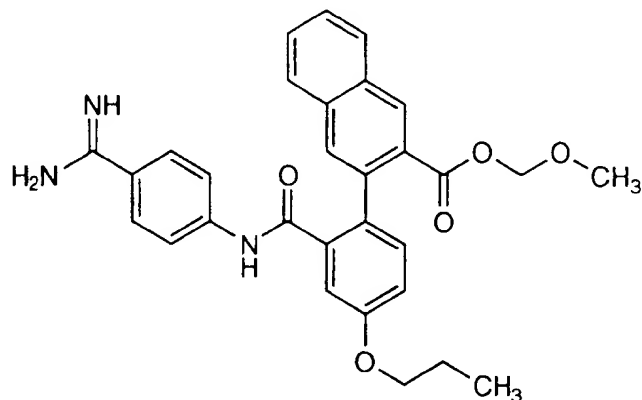
J=7.0Hz, 2.0Hz), 7.79(1H, s), 7.65-7.50(6H, m), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H,

d, J=2.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 5.32(2H, s), 3.91(3H, s), 3.36(3H,

s) c

実施例 7 (78)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - プロポキシフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸・メトキシメチルエステル

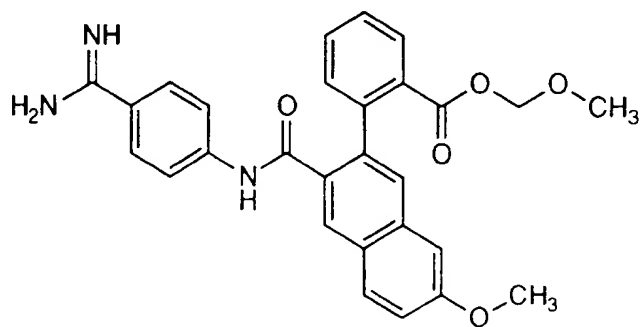


TLC: R_f 0.65 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

NMR(CD₃OD): δ 8.44(1H, s), 7.96(1H, dd, J=7.0Hz, 2.0Hz), 7.87(1H, dd, J=7.0Hz, 2.0Hz), 7.79(1H, s), 7.65-7.50(6H, m), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.24(1H, d, J=2.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 5.32(2H, s), 4.06(2H, t, J=7.0Hz), 3.36(3H, s), 1.86(2H, sextet, J=7.0Hz), 1.09(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 7 (79)

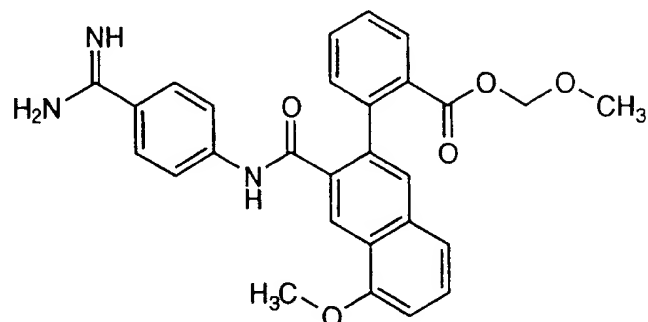
2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 7 - メトキシナフタレン-2-イル) 安息香酸・メトキシメチルエステル



TLC: Rf 0.71 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2)。

実施例7 (80)

2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸・メトキシメチルエステル



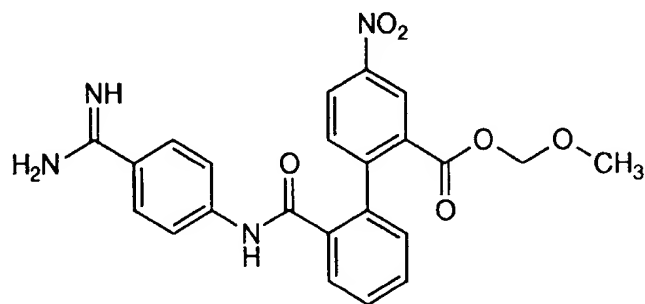
TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.80(1H, s), 9.3-9.1(3H, br), 8.44(1H, s), 7.88(1H, dd, $J=1.4, 7.4$ Hz), 7.79(4H, s), 7.7-7.3(6H, m), 7.10(1H, m), 5.07(2H, br.s),

10 4.03(3H, s), 3.03(3H, s)。

実施例7 (81)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



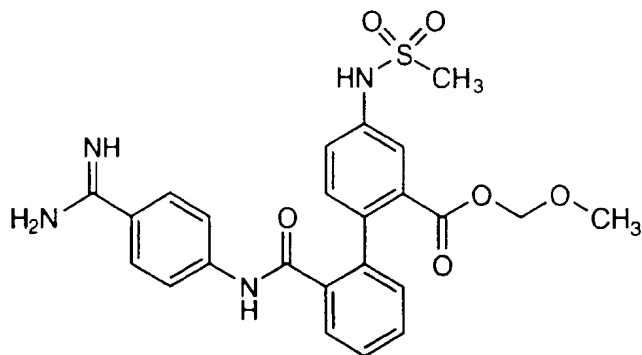
15

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(CD_3OD): δ 8.71(1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.41(1H, dd, $J=8.5$ Hz, 2.5Hz), 7.81-7.52(8H, m), 7.37(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.5Hz), 5.23(2H, s), 3.22(3H, s)。

実施例 7 (8 2)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



5

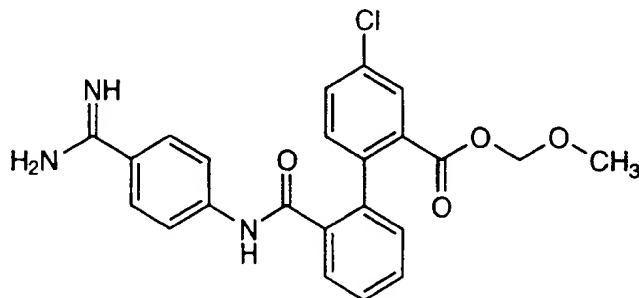
TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.49(1H, brs), 10.2-9.8(1H, broad), 9.3-8.9(3H, broad),

7.80-7.22(11H, m), 5.10(2H, s), 3.12(3H, s), 2.99(3H, s)。

10 実施例 7 (8 3)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - クロロ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



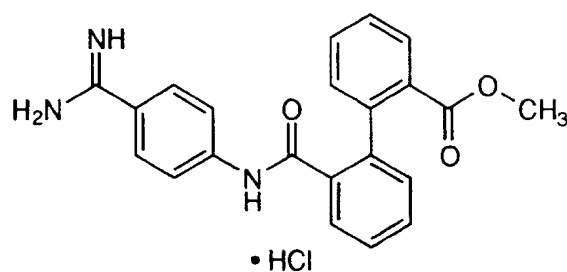
TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

15 NMR (CD₃OD) : δ 7.88(1H, d, J=2.0Hz), 7.71(4H, s), 7.68(1H, m), 7.52-

7.61(3H, m), 7.30-7.35(2H, m), 5.22(2H, s), 3.24(3H, s)。

実施例 7 (84)

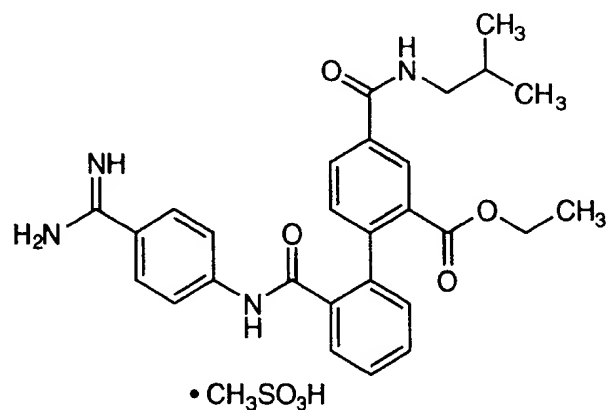
2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン
酸・メチルエステル・塩酸塩



- 5 TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.52(1H, s), 9.29(2H, brs), 9.12(2H, brs), 7.82-
7.25(12H, m), 3.51(3H, s)。

実施例 7 (85)

- 10 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルプロピル)
カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・エチルエステル・メタン
スルホン酸塩

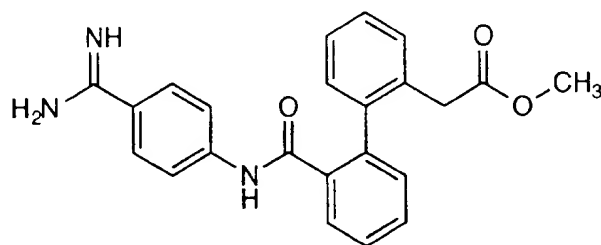


- TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);
15 NMR(d_6 -DMSO): δ 10.56(1H, s), 9.15(2H, s), 8.85(2H, s), 8.66(1H, br.t,
J=6.2Hz), 8.24(1H, d, J=2.0Hz), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.74(4H, s),
7.70(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.61(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 7.55(1H, dt, J=2.0,

8.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 4.00(2H, q, J=6.6Hz), 3.10(2H, t, J=6.2Hz), 2.36(3H, s), 1.86(1H, m), 0.91(3H, t, J=6.6Hz), 0.89(6H, d, J=6.4Hz)。

5 実施例 7 (86)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) ビフェニル-2-イル酢酸・メチルエステル

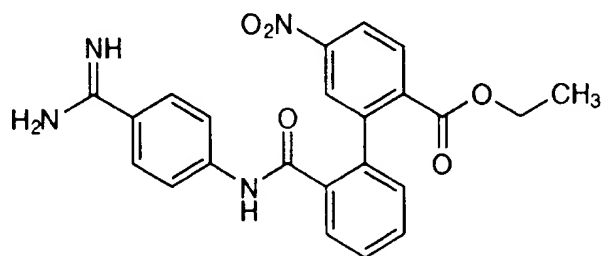


TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

10 NMR(CD₃OD): δ 7.76-7.64(3H, m), 7.59-7.51(4H, m), 7.42-7.35(2H, m), 7.29-7.16(3H, m), 4.09(1H, d, J=17Hz), 3.74(1H, d, J=17Hz), 3.52(3H, s)。

実施例 7 (87)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-ニトロ-2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



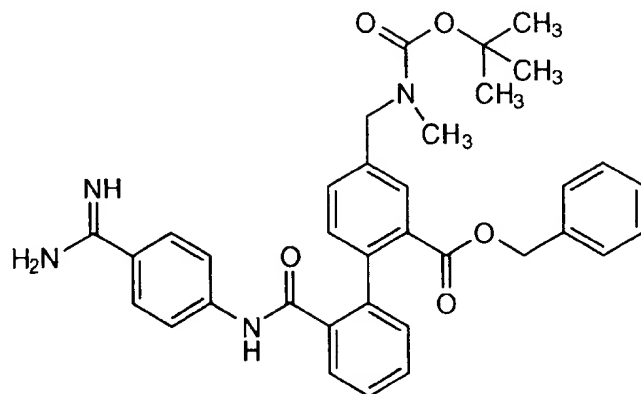
TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

20 NMR(CD₃OD): δ 8.27(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 8.19(1H, d, J=2.2Hz), 7.78-7.59(7H, m), 7.38(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 4.11(2H, q, J=7.4Hz), 1.02(3H, t, J=7.4Hz)。

実施例 7 (88)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (N-メチル-N-(
 (t-ブトキシカルボニル) アミノメチル) - 2-ビフェニルカルボン酸・

5 ベンジルエステル



TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

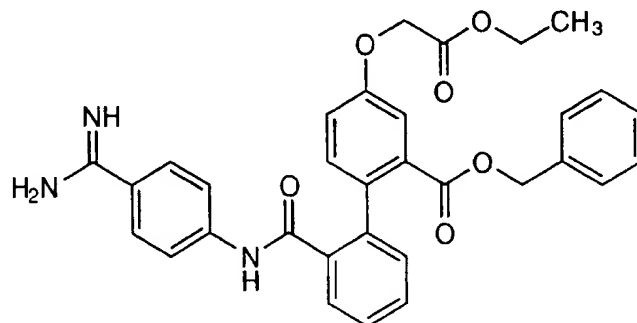
NMR(CD₃OD): δ 7.76(1H, br.s), 7.62-7.68(3H, m), 7.40-7.56(5H, m), 7.27-

7.33(5H, m), 7.14-7.19(2H, m), 5.13(2H, s), 4.44(2H, br.s), 2.73(3H, br.s),

10 1.36(9H, br.s)。

実施例 7 (89)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシカルボニルメ
 トキシ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



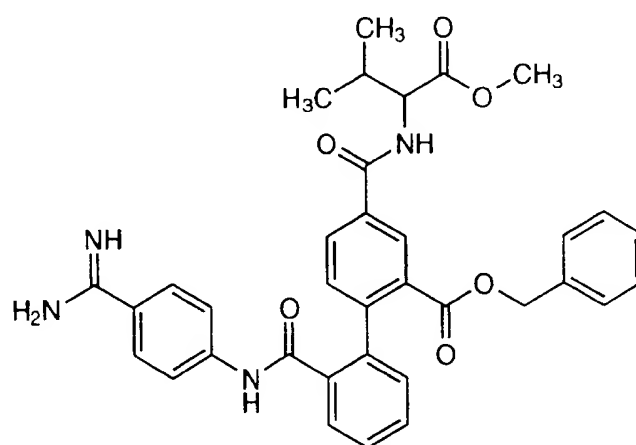
15

TLC: R_f 0.63 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.51(1H, s), 9.14(3H, br.s), 7.9-7.6(5H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.4-7.1(7H, m), 7.1-7.0(2H, m), 5.01(2H, s), 4.84(2H, s), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 1.16(3H, t, J=7.0Hz)。

5 実施例 7 (90)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メトキシカルボニル - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

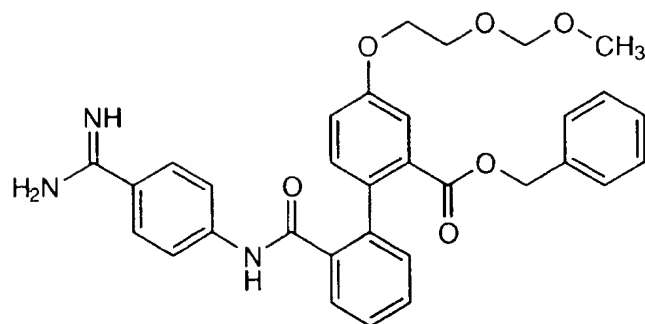


- 10 TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 8.34(1H, d, J=1.8Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.59-7.71(5H, m), 7.50-7.55(2H, m), 7.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.26-7.29(4H, m), 7.13-7.18(2H, m), 5.13(2H, s), 4.47(1H, d, J=6.8Hz), 3.74(3H, s), 2.25(1H, m), 1.02(3H, d, J=7.0Hz), 1.00(3H, d, J=7.0Hz)。

15

実施例 7 (91)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2-(メトキシメトキシ)エトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.53 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

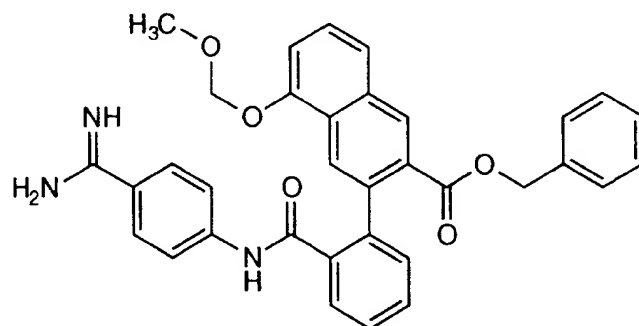
NMR(d₆-DMSO): δ 10.47(1H, s), 9.12(3H, br.s), 7.8-7.6(4H, m), 7.7-

7.5(1H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.3-7.1(7H, m), 7.1-6.9(2H, m), 5.01(2H, s),

5 4.59(2H, s), 4.2-4.0(2H, m), 3.8-3.7(2H, m), 3.24(3H, s)。

実施例 7 (92)

3-(2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)フェニル)-5-メトキシ
シメトキシ-2-ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: R_f 0.74 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.64(1H, s), 9.11(3H, br.s), 8.42(1H, s), 8.06(1H, s),

7.8-7.6(6H, m), 7.6-7.4(4H, m), 7.3-7.1(4H, m), 7.2-7.0(2H, m), 5.38(2H, s),

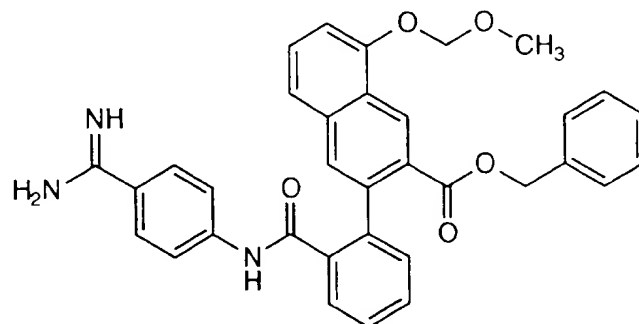
5.08(2H, s), 3.33(3H, s)。

15

実施例 7 (93)

3-(2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-メトキシ

シメトキシ-2-ナフタレンカルボン酸・ベンジルエステル



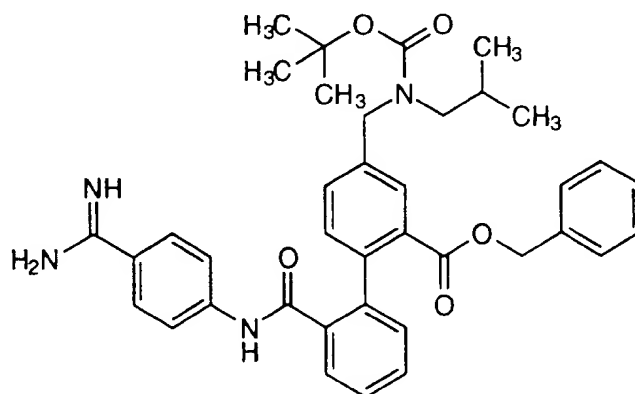
TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:水=10:2:0.1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.59(1H, s), 9.09(3H, br.s), 8.66(1H, s), 7.81(1H, s),

5 7.71(5H, like s), 7.7-7.5(4H, m), 7.44(1H, m), 7.3-7.1(4H, m), 7.1-7.0(2H, m),
5.44(2H, s), 5.07(2H, s), 3.43(3H, s)。

実施例 7 (94)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (N-(*t*-ブトキシ
10 カルボニル) - N-(2-メチルプロピル) アミノメチル) - 2-ビフェニ
ルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

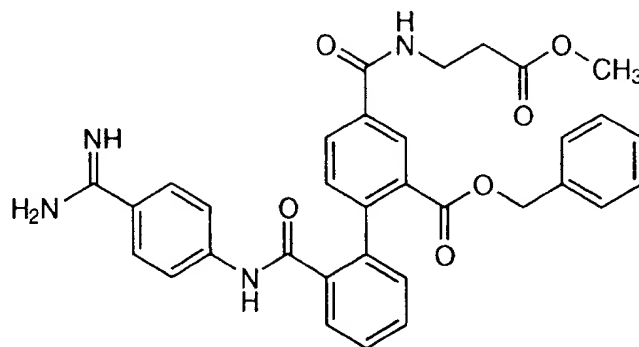
NMR(CD_3OD): δ 7.76-7.39(9H, m), 7.31-7.15(7H, m), 5.13(2H, s), 4.46(2H,

15 brs), 2.96(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.95-1.80(1H, m), 1.43-1.30(9H, m), 0.82(6H, d,
 $J=6.6\text{Hz}$)。

実施例 7 (95)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メトキシカル
ボニルエチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエス

5 テル



TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),

7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.66(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.59(2H, d, J=9.0Hz), 7.58-

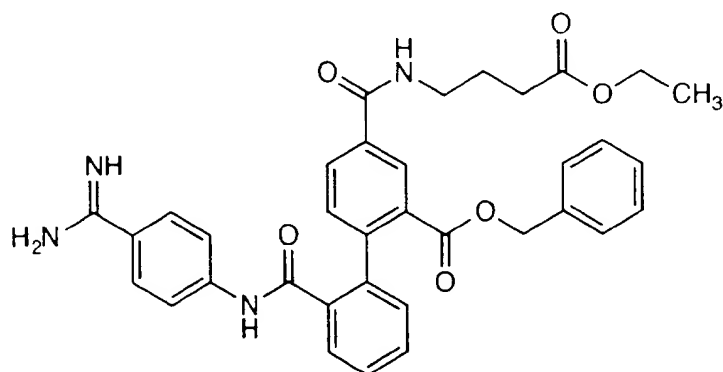
10 7.46(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.23(4H, m), 7.18-7.10(2H, m),

5.12(2H, s), 3.66(3H, s), 3.62(2H, t, J=7.0Hz), 2.64(2H, t, J=7.0Hz)。

実施例 7 (96)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-エトキシカル
ボニルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエ

15 ステル



TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

¹H NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),

7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.66(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 7.58-

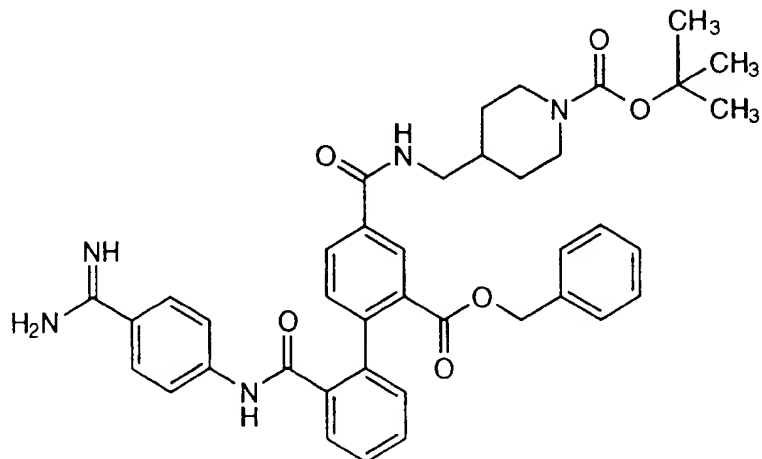
5 7.46(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.22(4H, m), 7.18-7.12(2H, m),

5.13(2H, s), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 3.40(2H, t, J=7.0Hz), 2.38(2H, t, J=7.0Hz),

1.90(2H, quint, J=7.0Hz), 1.20(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 7 (97)

- 10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



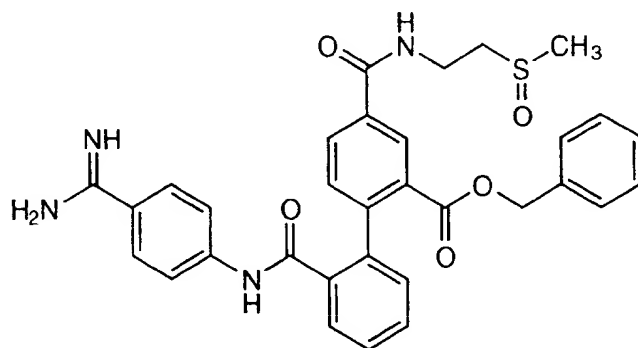
TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);

NMR(CD₃OD) : δ 8.31(1H, d, J=1.5Hz), 7.97(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.69-7.59(5H, m), 7.53-7.50(2H, m), 7.43(1H, d, J=8.1Hz), 7.28-7.26(4H, m), 7.16-7.14(2H, m), 5.13(2H, s), 4.07(2H, d, J=12.9Hz), 3.27-3.23(2H, m), 2.74(2H, m), 1.90-1.70(3H, m), 1.45(9H, s), 1.20-1.05(2H, m)。

5

実施例 7 (98)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルスルフィニルエチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

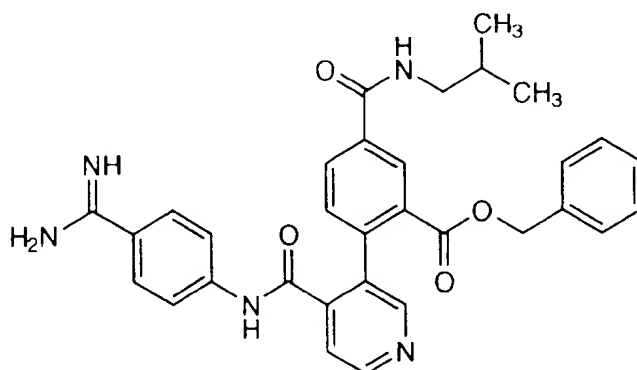


10

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR(d₆-DMSO) : δ 10.63(1H, s), 9.4-9.0(3H, br), 9.03(1H, br.t), 8.26(1H, d, J=2.0Hz), 8.04(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.8-7.6(5H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.4-7.2(4H, m), 7.1-7.0(2H, m), 5.04(2H, s), 3.62(2H, m),
 15 3.06(1H, dt, J=13.0, 6.0Hz), 2.87(1H, dt, J=13.0, 6.0Hz), 2.58(3H, s)。

実施例 7 (99)

2 - (4 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(CD₃OD): δ 8.63(1H, d, J=5.0Hz), 8.50(1H, s), 8.43(1H, d, J=2.0Hz),

8.04(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(2H, d, J=9.0Hz),

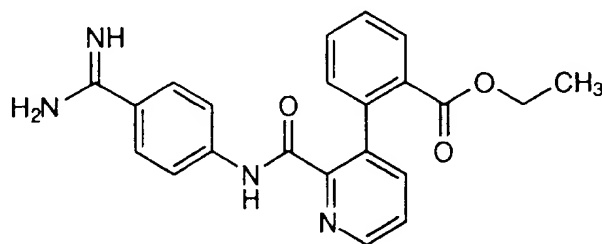
5 7.60(1H, d, J=5.0Hz), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.22(3H, m), 7.22-7.13(2H, m),

5.11(2H, s), 3.19(2H, d, J=7.5Hz), 2.02-1.81(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例7 (100)

2-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)安

10 息香酸・エチルエステル



TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.96(1H, br.s), 9.18(3H, br.s), 8.73(1H, d, J=4.4Hz),

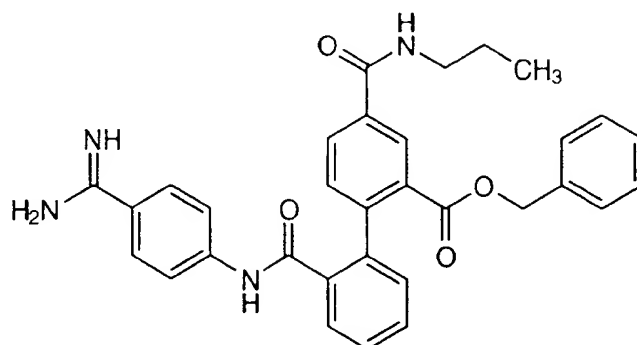
8.0-7.8(1H, m), 7.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(2H, d, J=8.8Hz), 7.8-7.6(2H, m),

15 7.62(1H, d, J=7.2Hz), 7.50(1H, t, J=7.2Hz), 7.29(1H, d, J=7.2Hz), 3.93(2H, q,

J=7.4Hz), 0.88(3H, t, J=7.4Hz)。

実施例 7 (101)

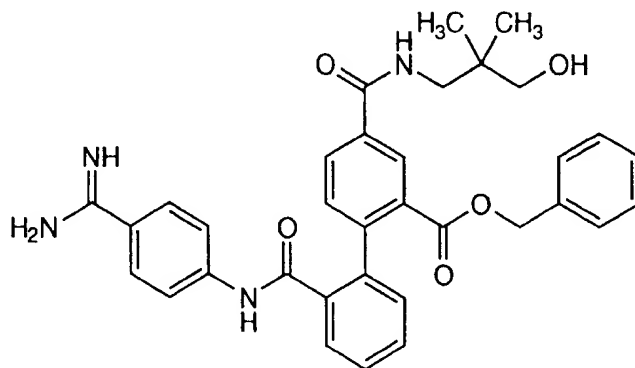
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-プロピルカルバモイル
- 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



- 5 TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;
NMR(CD₃OD) : δ 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.69-7.50(8H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(3H, m), 7.18-7.15(2H, m), 5.13(2H, s), 3.35-3.29(2H, m), 1.62(2H, sextet, J=7.2Hz), 0.96(3H, t, J=7.2Hz)。

10 実施例 7 (102)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

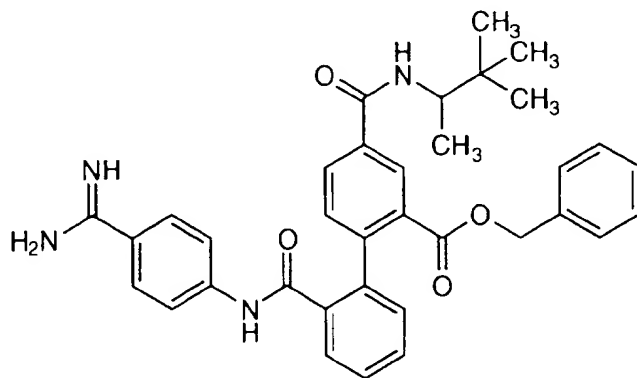


- 15 TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;
NMR(CD₃OD) : δ 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 7.98(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.70-

7.58(6H, m), 7.55-7.50(2H, m), 7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(3H, m), 7.17-7.10(2H, m), 5.13(2H, s), 3.29-3.24(4H, m), 0.92(6H, s)。

実施例 7 (103)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

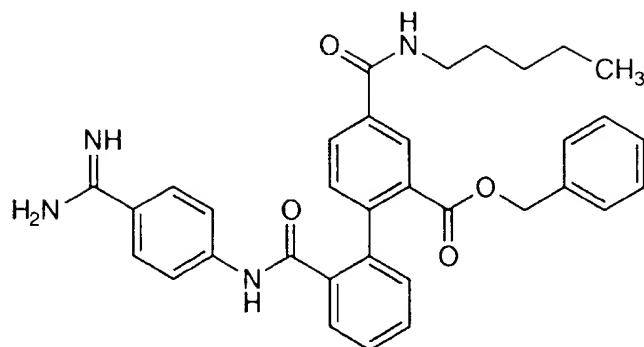


TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

- 10 NMR(CD₃OD): δ 8.28(1H, d, J=1.8Hz), 7.93(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.66-7.69(3H, m), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.29(4H, m), 7.14-7.17(2H, m), 5.13(2H, s), 4.05(1H, q, J=7.0Hz), 1.16(3H, d, J=7.0Hz), 0.96(9H, s)。

15 実施例 7 (104)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ペンチルカルバモイル
- 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.66-

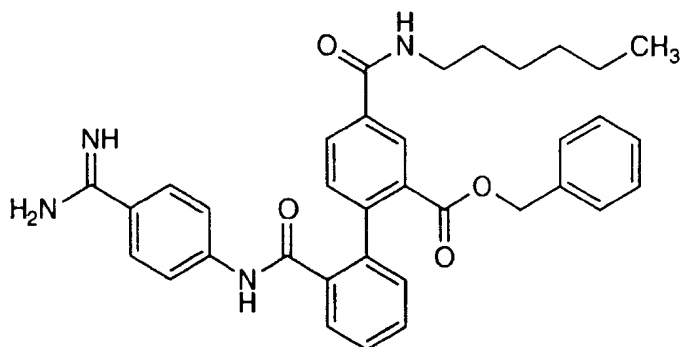
7.68(3H, m), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz),

5 7.26-7.28(4H, m), 7.14-7.17(2H, m), 5.13(2H, s), 3.35(2H, t, J=7.0Hz), 1.59-1.63(2H, m), 1.33-1.38(4H, m), 0.90-0.95(3H, m)。

実施例 7 (105)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4-ヘキシルカルバモイル

10 - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

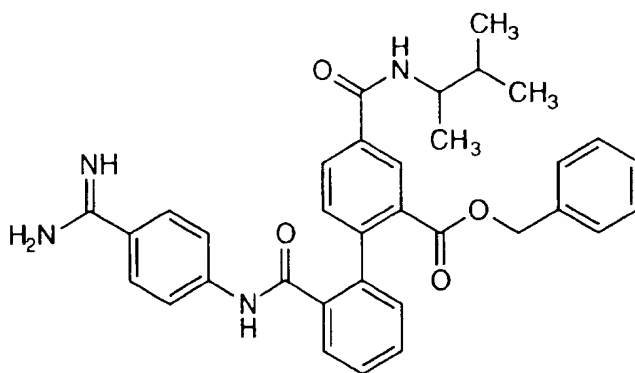
NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.70-

7.49(8H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(3H, m), 7.18-7.13(2H, m),

15 5.13(2H, s), 3.39-3.30(2H, m), 1.70-1.50(2H, m), 1.50-1.20(6H, m), 0.90(3H, t, J=6.6Hz)。

実施例 7 (106)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1, 2-ジメチル
 プロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



5

TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);

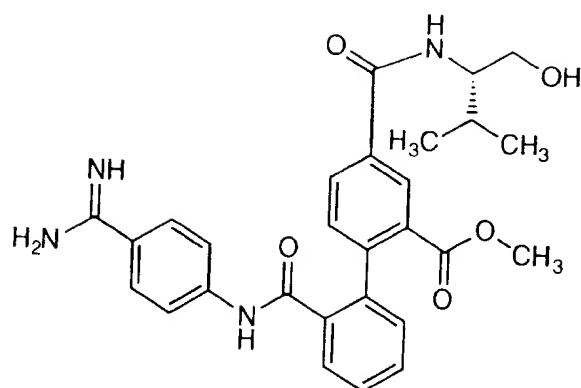
NMR(CD₃OD): δ 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.70-
 7.50(8H, m), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.26(3H, m), 7.18-7.13(2H, m),
 5.14(2H, s), 3.91(1H, m), 1.80(1H, sextet, J=6.6Hz), 1.18(3H, d, J=6.6Hz),

10 0.95(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 7 (107)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1S) - 1-ヒ
 ドロキシメチル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカ

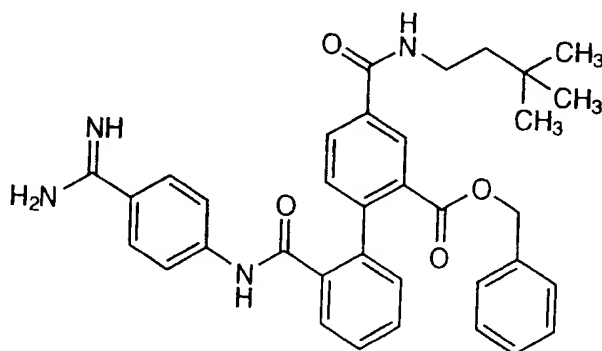
15 ルボン酸・メチルエステル



TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(d_6 -DMSO): δ 10.63(1H, s), 9.3-8.8(3H, br), 8.24(1H, d, J=1.8Hz),
 8.22(1H, br.d, J=9.3Hz), 8.06(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.75(4H, like s), 7.68(1H,
 5 dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.60(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.54(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz),
 7.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 4.60(1H, t, J=6.0Hz), 3.81(1H,
 m), 3.54(3H, s), 3.6-3.4(2H, m), 1.90(1H, like sextet, J=6.9Hz), 0.90(3H, d,
 J=6.9Hz), 0.87(3H, d, J=6.9Hz)。

10 実施例 7 (108)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3, 3-ジメチル
 プチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

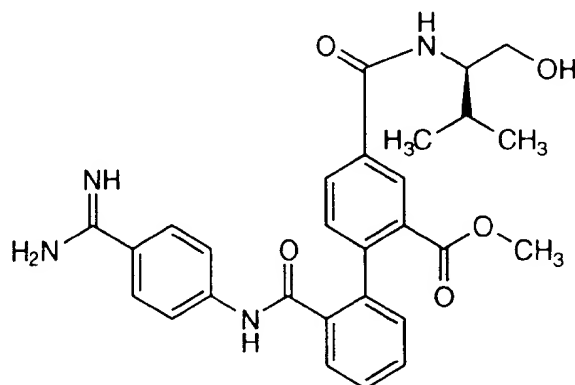


TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);
 15 NMR(CD_3OD): δ 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.65-
 7.69(3H, m), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.49-7.53(2H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz),

7.24-7.28(4H, m), 7.13-7.16(2H, m), 5.12(2H, s), 3.35-3.41(2H, m), 1.50-1.55(2H, m), 0.97(9H, s)。

実施例 7 (109)

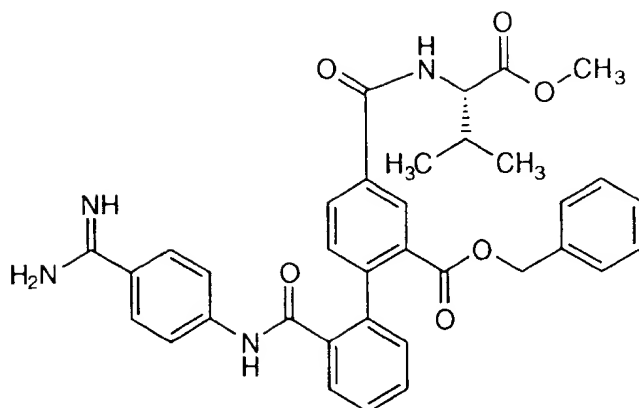
- 5 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1R) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



- TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;
- 10 NMR(d₆-DMSO): δ 10.63(1H, br.s), 9.3-8.8(3H, br), 8.24(1H, d, J=1.5Hz), 8.22(1H, d, J=8.0Hz), 8.06(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.75(4H, like s), 7.68(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.60(1H, dt, J=1.5, 8.0Hz), 7.54(1H, dt, J=1.5, 8.0Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.32(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 4.61(1H, t, J=7.8Hz), 3.81(1H, m), 3.54(3H, s), 3.6-3.4(2H, m), 1.90(1H, like sextet, J=6.8Hz), 0.90(3H, d, J=6.8Hz),
- 15 0.86(3H, d, J=6.8Hz)。

実施例 7 (110)

- 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1S) - 1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニル
- 20 カルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

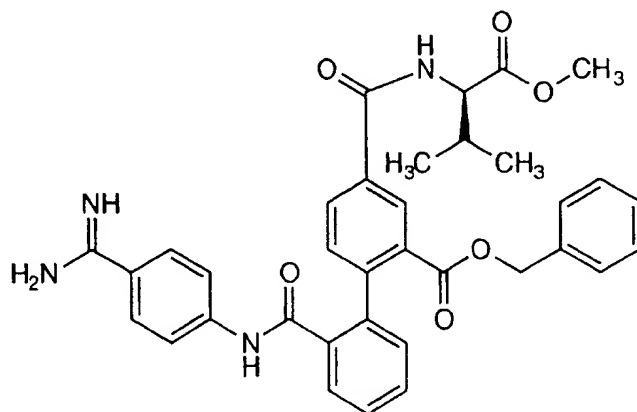
NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=1.4Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.70-

7.58(5H, m), 7.55-7.49(2H, m), 7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.25(4H, m), 7.17-

5 7.12(2H, m), 5.12(2H, s), 4.46(1H, d, J=7.0Hz), 3.73(3H, s), 2.24(1H, sextet, J=7.0Hz), 1.01(6H, dd, J=3.6, 7.0Hz)。

実施例 7 (111)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1R) - 1-メ
10 トキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニル
カルボン酸・ベンジルエステル



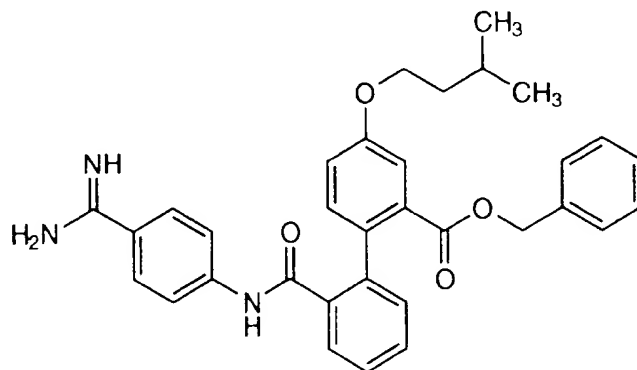
TLC: R_f 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.32(1H, d, J=2.1Hz), 7.99(1H, dd, J=2.1, 8.1Hz), 7.69-

7.50(7H, m), 7.43(1H, d, J=8.1Hz), 7.29-7.25(4H, m), 7.16-7.13(2H, m), 5.12(2H, s), 4.46(1H, d, J=6.9Hz), 3.73(3H, s), 2.24(1H, sextet, J=6.9Hz), 1.01(6H, dd, J=5.1, 6.9Hz)。

5 実施例 7 (112)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (3-メチルブトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

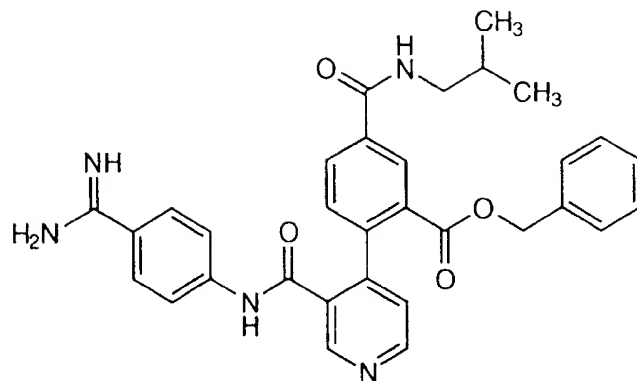


TLC: R_f 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

10 NMR(CD₃OD): δ 7.69-7.41(7H, m), 7.34-7.04(9H, m), 5.12(2H, s), 4.01(2H, t, J=6.6Hz), 1.88-1.59(3H, m), 0.94(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 7 (113)

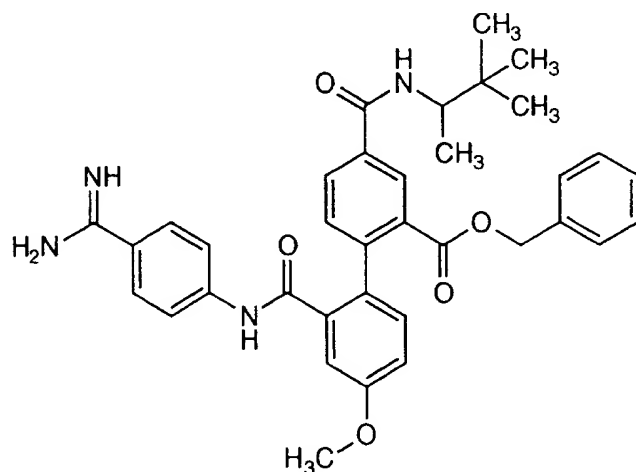
2 - (3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) ピリジン-4-イル) -
15 5 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 8.77(1H, s), 8.63(1H, dd, J=5.0Hz), 8.43(1H, d, J=2.0Hz),
 8.04(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.70(4H, s), 7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.38(1H, d,
 5 J=5.0Hz), 7.30-7.12(5H, m), 5.11(2H, s), 3.19(2H, d, J=7.0Hz), 2.02-1.81(1H,
 m), 0.95(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 7 (114)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 -
 10 ((1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカ
 ルボン酸・ベンジルエステル



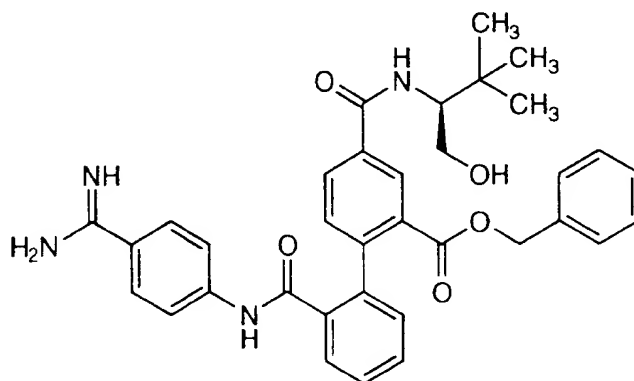
TLC: Rf 0.67 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 8.77(1H, d, J=2.5Hz), 8.25(1H, d, J=2.0Hz), 8.18(1H, dd,

J=8.5Hz, 2.5Hz), 8.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.93(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.17(5H, m), 7.26-7.09(2H, m), 7.08(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 5.10(2H, s), 4.05(1H, q, J=7.0Hz), 3.89(3H, s), 1.15(3H, d, J=7.0Hz), 0.95(9H, s)。

5

実施例 7 (115)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (((1S) - 1-ヒドロキシメチル - 2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.33(1H, d, J=1.8Hz), 7.99(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.70-7.49(7H, m), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.25(4H, m), 7.18-7.13(2H, m), 5.13(2H, s), 4.04(1H, dd, J=3.6, 9.2Hz), 3.87(1H, dd, J=3.6, 11.8Hz), 3.61(1H, dd, J=9.0, 11.8Hz), 0.98(9H, s)。

15

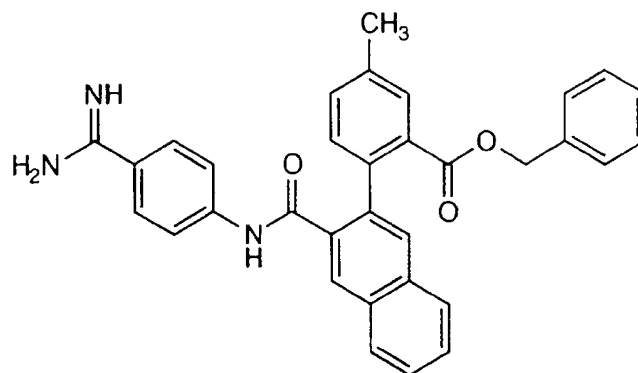
実施例 8 ~ 実施例 8 (7)

参考例 5 で製造した化合物またはそれに相当する誘導体を、参考例 7 → 参考例 8 → 実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

20 ただし、実施例 8 (6) においては、実施例 1 の代わりに参考例 3 の方法を用いた。

実施例 8

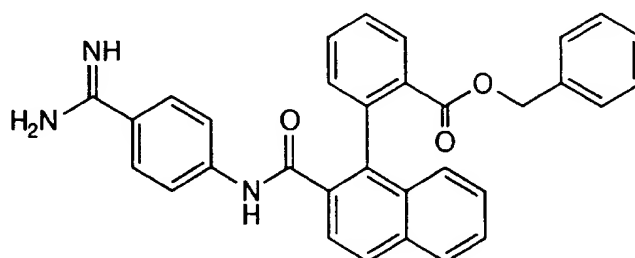
2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
- 5 - メチル安息香酸・ベンジルエステル



- 5 TLC : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;
NMR(CD₃OD) : δ 8.16(1H, s), 8.1-8.0(1H, m), 7.9-7.8(1H, m), 7.7-7.6(8H, m), 7.39(1H, dd, J=6.6, 1.8Hz), 7.29(1H, d, J=7.6Hz), 7.2-7.0(3H, m), 6.94(2H, dd, J=7.6, 1.0Hz), 5.06(2H, s), 2.39(3H, s)。

10 実施例 8 (1)

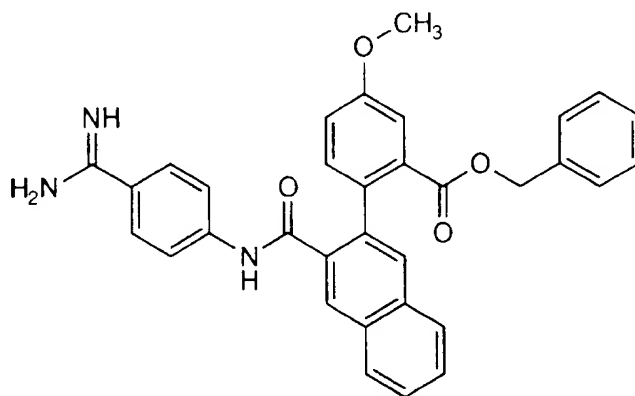
2 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 1 - イル)
安息香酸・ベンジルエステル



- TLC : R f 0.75 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
15 NMR(CD₃OD) : δ 8.03-7.92(3H, m), 7.69-7.46(8H, m), 7.42-7.10(6H, m), 6.93-6.89(2H, m), 5.02(1H, d, J=12Hz), 4.95(1H, d, J=12Hz)。

実施例 8 (2)

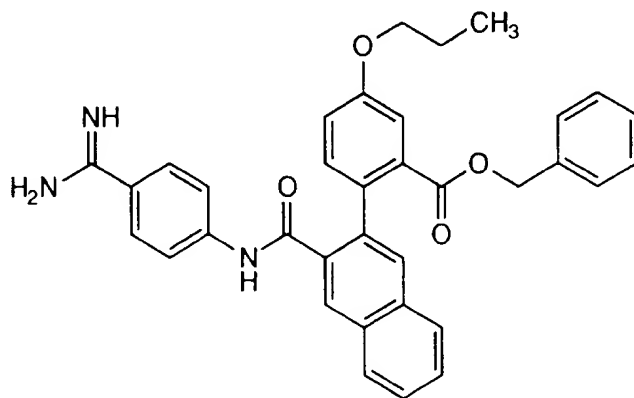
2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
- 5 - メトキシ安息香酸・ベンジルエステル



- 5 TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR(CD₃OD) : δ 8.14(1H, s), 8.02-7.97(1H, m), 7.88-7.83(1H, m), 7.73-7.58(7H, m), 7.41(1H, d, J=2.5Hz), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.16-6.87(6H, m), 5.05(2H, s), 3.82(3H, s)。

10 実施例 8 (3)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
- 5 - プロポキシ安息香酸・ベンジルエステル

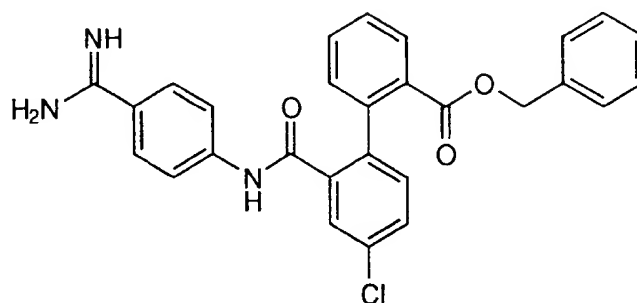


- TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
15 NMR(CD₃OD) : δ 8.14(1H, s), 8.03-7.97(1H, m), 7.89-7.83(1H, m), 7.73-

7.58(7H, m), 7.39(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16-6.87(6H, m), 5.05(2H, s), 3.96(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.79(2H, sextet, $J=7.0\text{Hz}$), 1.03(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

5 実施例 8 (4)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - クロロ - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

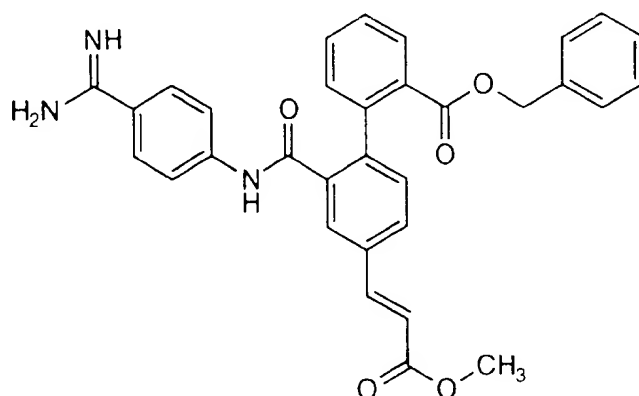


TLC: R_f 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

10 NMR(CD₃OD): δ 7.90(1H, dd, $J=1.6, 7.8\text{Hz}$), 7.67(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.55-7.61(3H, m), 7.39-7.52(3H, m), 7.28-7.33(4H, m), 7.20(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.14-7.17(2H, m), 5.13(2H, s).

実施例 8 (5)

15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ((E)-2-メトキシカルボニルエテニル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 9.25(1H, s), 8.82(2H, brs), 8.56(2H, brs), 7.81(1H, s), 7.9-

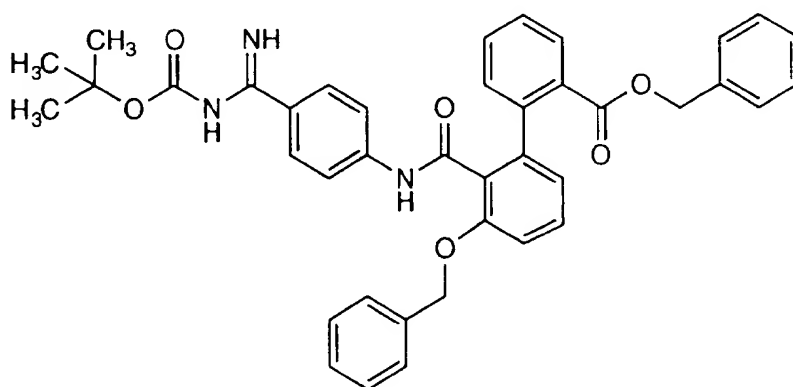
7.7(1H, m), 7.69(2H, d, J=7.8Hz), 7.5-7.1(13H, m), 7.07(1H, d, J=8.0Hz),

5 6.48(1H, d, J=16.2Hz), 5.11(2H, s), 3.75(3H, s)。

実施例 8 (6)

2' - (4 - (N1-t-ブトキシカルボニルアミジノ) フェニルカルバモ
イル) - 3' - ベンジルオキシ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエ

10 ステル



TLC : R_f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 9.80-9.00(1H, broad), 8.37(1H, s), 7.77(1H, d, J=8.0Hz),

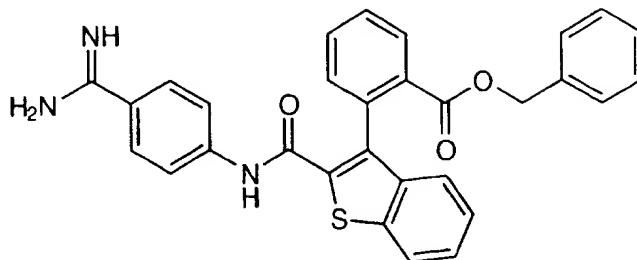
7.62(2H, d, J=9.0Hz), 7.47-7.15(15H, m), 7.09(2H, d, J=9.0Hz), 7.02(1H, d,

15 J=8.0Hz), 6.72(1H, d, J=8.0Hz), 5.21(1H, d, J=12Hz), 5.20(2H, s), 5.10(1H, d,

J=12Hz), 1.53(9H, s)。

実施例 8 (7)

2 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ベンゾチオフェン - 3 -
5 イル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.72 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;
NMR(CD₃OD): δ 8.09(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.93(1H, d, J=8.0Hz)7.77-
7.58(4H, m), 7.56-7.41(4H, m), 7.34(1H, td, J=7.0Hz, 1.5Hz), 7.26-7.08(3H, m),
10 6.97-6.90(2H, m), 5.02(1H, d, J=12Hz), 4.95(1H, d, J=12Hz)。

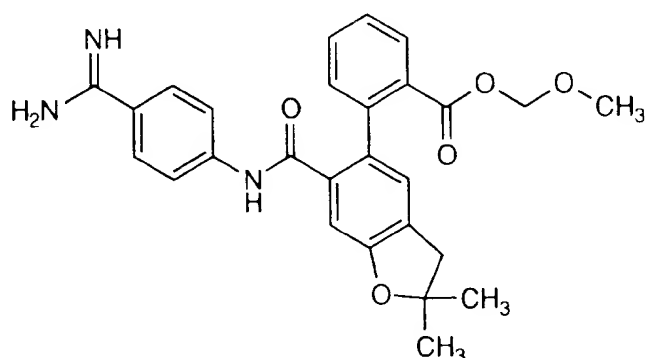
実施例 9 ~ 実施例 9 (31)

参考例 5 で製造した化合物またはそれに相当する誘導体を、参考例 6 → 実
施例 2 → 実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

15

実施例 9

2 - (2, 3 - ジヒドロ - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - アミノフェニル
カルバモイル) ベンゾフラン - 5 - イル) 安息香酸・メトキシメチルエステ
ル



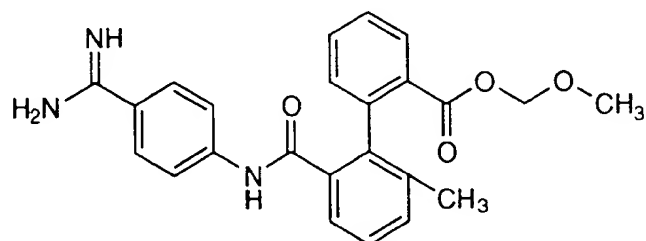
TLC: R_f 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1) ;

NMR (CD₃OD): δ 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.69(2H, d, J=9Hz), 7.58(2H, d, J=9Hz), 7.51(1H, t, J=8Hz), 7.38(1H, t, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, s),

5 6.95(1H, s), 5.28(2H, s), 3.30(3H, s), 3.10(2H, s), 1.50(6H, s)。

実施例 9 (1)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6' - メチル - 2 - ビフェ
ニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



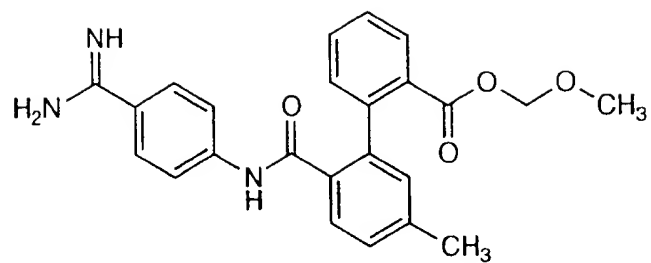
10

TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 9 (2)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - メチル - 2 - ビフェ

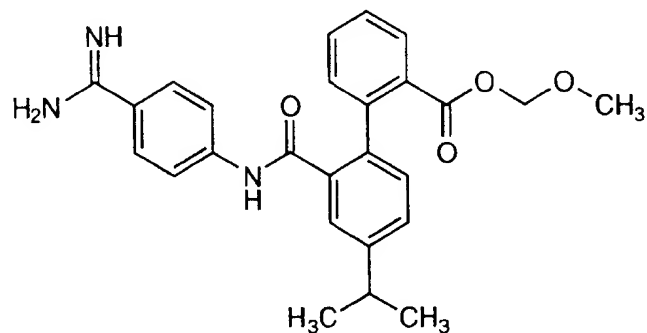
15 ニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 9 (3)

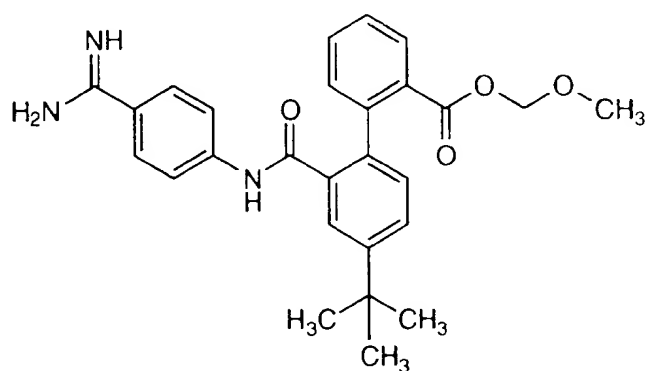
- 5 2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-4'-イソプロピル-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

10 実施例 9 (4)

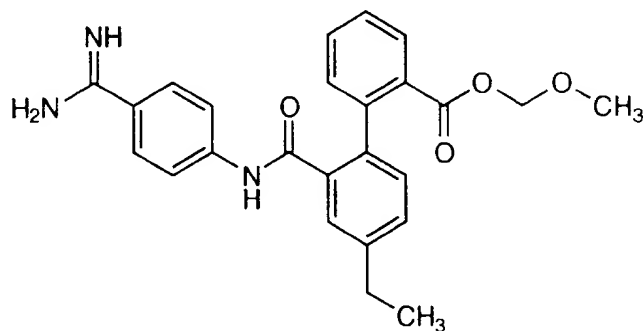
- 2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-4'-t-ブチル-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 9 (5)

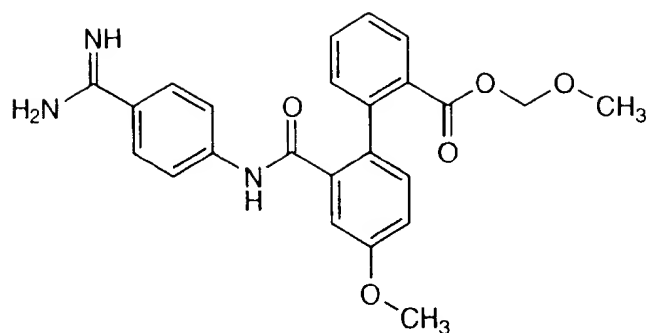
- 5 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - エチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.13 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1)。

10 実施例 9 (6)

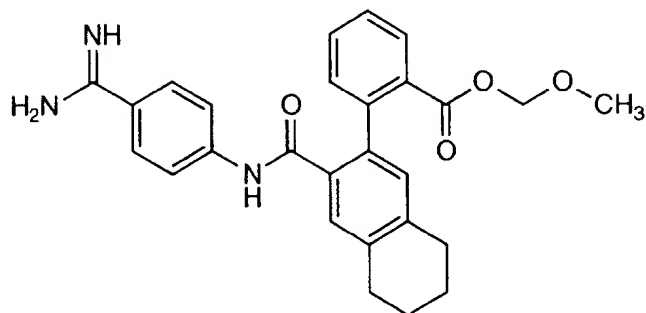
- 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 9 (7)

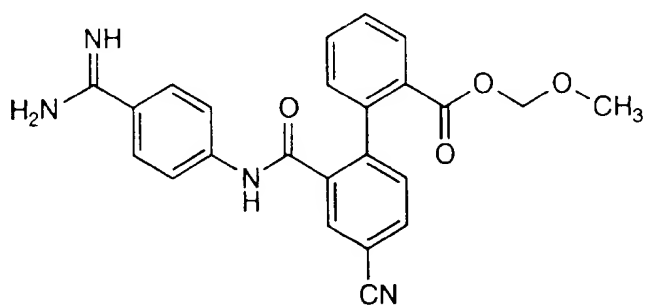
- 5 2-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)安息香酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

10 実施例 9 (8)

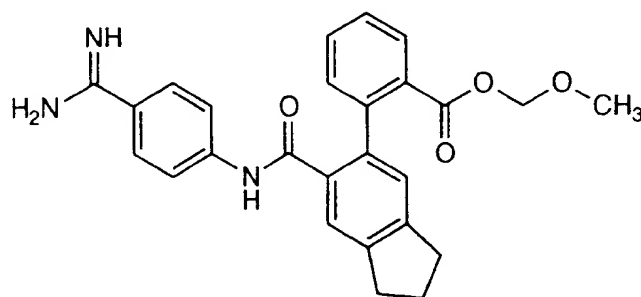
- 2'-((4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-シアノ-2-ピフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.12 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

実施例 9 (9)

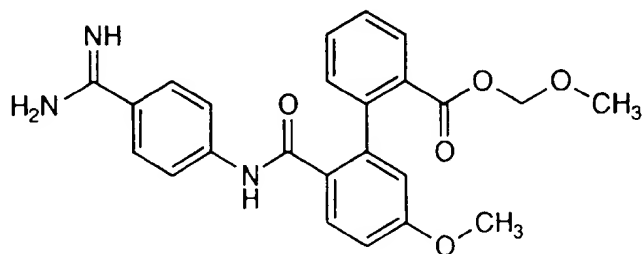
- 5 2-(6-(4-アミジノフェニルカルバモイル)インダン-5-イル)安息香酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.24 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1)。

10 実施例 9 (10)

- 2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-5'-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



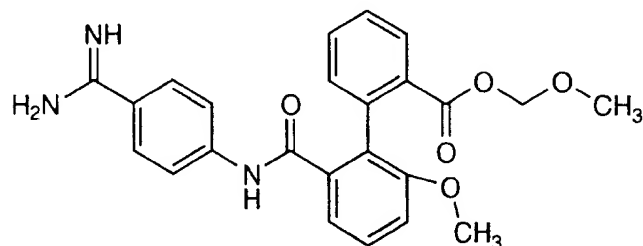
TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.89(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(1H, d, J=8.6Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, dt, J=1.4, 8.0Hz), 7.44(1H, dt, J=1.4, 8.0Hz), 7.34(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.05(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 6.80(1H, d, J=2.6Hz), 5.27(2H, br.s), 3.87(3H, s), 3.29(3H, s)。

5

実施例 9 (11)

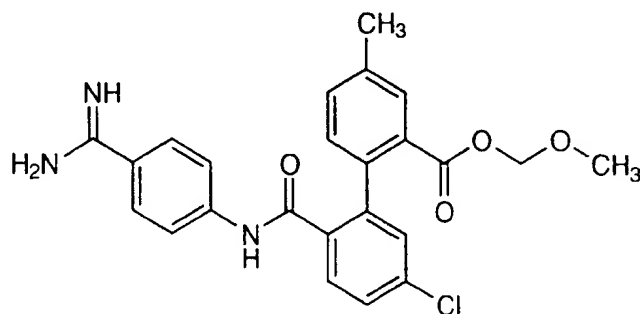
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



10 T L C : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;
N M R (CD₃OD) : δ 7.91(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.68(2H, d, J=9.2Hz), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.51(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.6Hz), 7.38(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.16-7.28(3H, m), 5.32(2H, s), 3.72(3H, s), 3.35(3H, s)。

15 実施例 9 (12)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - クロロ - 4 - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



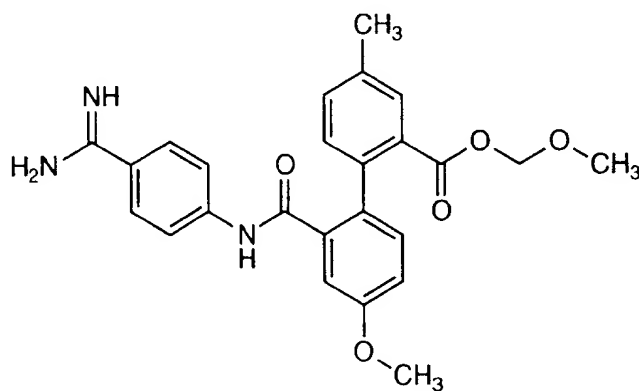
T L C : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 9.46(1H, s), 8.70(2H, s), 8.58(2H, s), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.2(2H, m), 7.12(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.6Hz), 5.27(2H, d, J=3.6Hz), 3.32(3H, s), 2.30(3H, s)。

5

実施例 9 (13)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



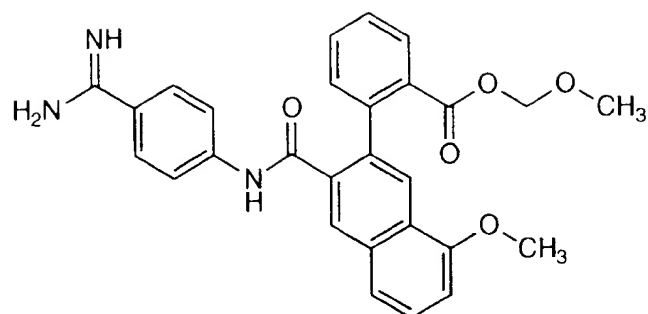
10 T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 9.34(1H, s), 8.76(2H, brs), 8.55(2H, brs), 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=1.4Hz), 7.43(2H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.20(1H, dd, J=7.8, 1.4Hz), 7.09(1H, d, J=7.8Hz), 7.02(1H, d, J=8.4Hz), 6.93(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 5.29(2H, d, J=6.2Hz), 3.81(3H, s), 3.33(3H, s),

15 2.36(3H, s)。

実施例 9 (14)

2 - (3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 8 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メトキシメチルエステル



TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

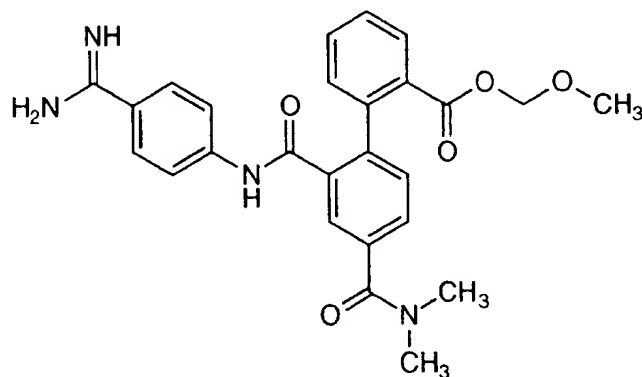
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.79(1H, s), 9.4-8.9(3H, br), 8.24(1H, s), 7.97(1H, s),

7.88(1H, dd, $J=1.0, 7.6$ Hz), 7.79(4H, like s), 7.7-7.3(5H, m), 7.10(1H, d,

5 $J=7.0$ Hz), 5.08(2H, br.s), 3.97(3H, s), 3.05(3H, s)。

実施例 9 (15)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ジメチルカルバモイル
 ルー 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



10

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

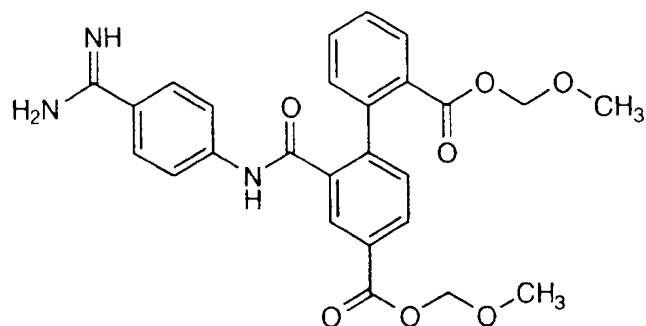
NMR(CD_3OD): δ 7.96(1H, dd, $J=1.6, 7.8$ Hz), 7.56-7.74(7H, m), 7.35-

7.51(3H, m), 5.25(2H, s), 3.30(3H, s), 3.16(3H, br.s), 3.13(3H, br.s)。

15 実施例 9 (16)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 4' - ビフェニルジカ

ルボン酸・ビス (メトキシメチルエステル)



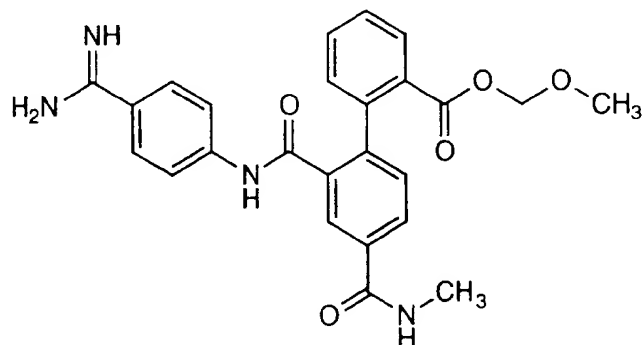
TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.33(1H, d, J=1.8Hz), 8.24(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz),

- 5 7.98(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz),
7.62(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.48(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.47(1H, d, J=7.8Hz),
7.37(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 5.53(2H, s), 5.24(2H, s), 3.57(3H, s), 3.29(3H, s)。

実施例 9 (17)

- 10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルカルバモイル
- 2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



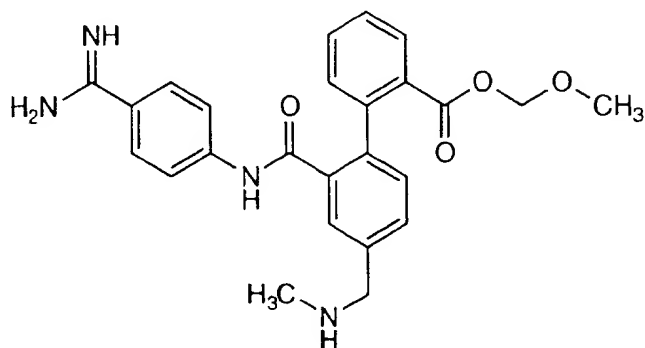
TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz),

- 15 7.96(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz),
7.60(1H, dt, J=1.4, 8.0Hz), 7.47(1H, dt, J=1.4, 8.0Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz),
7.36(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 5.23(2H, s), 3.26(3H, s), 2.98(3H, s)。

実施例 9 (18)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルアミノメチル
- 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



5

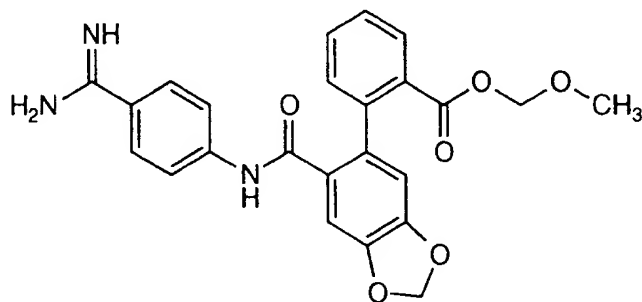
TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (CD₃OD): δ 7.90(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.53-7.73(6H, m), 7.39-7.48(2H, m), 7.33(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.29(1H, d, J=7.8Hz), 5.26(2H, s), 4.56(2H, s), 3.29(3H, s), 2.92(3H, s), 1.50(9H, s)。

10

実施例 9 (19)

2 - (6 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 1, 2 - メチレンジオキシベンゼン-5-イル) 安息香酸・メトキシメチルエステル



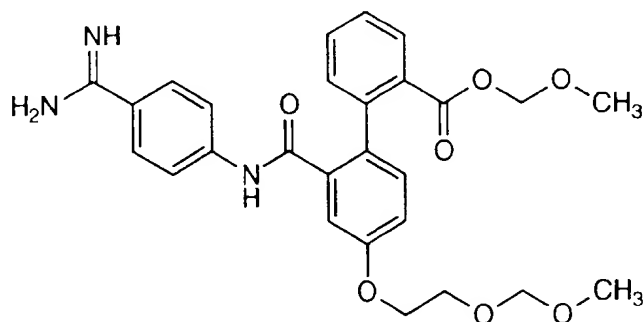
15 TLC: R_f 0.53 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.56(2H, d, J=9.0Hz), 7.54(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.40(1H, td, J=8.0Hz,

1.5Hz), 7.32(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.15(1H, s), 6.74(1H, s), 6.09(2H, s), 5.29(2H, s), 3.36(3H, s)。

実施例 9 (20)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (2-メトキシメトキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



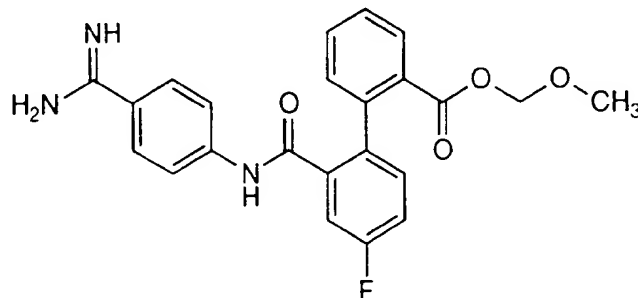
TLC: R_f 0.66 (クロロホルム:メタノール:水=10:2:0.1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.51(1H, s), 9.3-8.9(3H, br.d), 7.9-7.6(5H, m),

- 10 7.56(1H, dt, J=1.6, 7.4Hz), 7.42(1H, dt, J=1.6, 7.4Hz), 7.4-7.1(4H, m), 5.11(2H, br.s), 4.65(2H, s), 4.24(2H, t, J=5.0Hz), 3.83(2H, t, J=5.0Hz), 3.29(3H, s), 3.16(3H, s)。

実施例 9 (21)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - フルオロ-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル

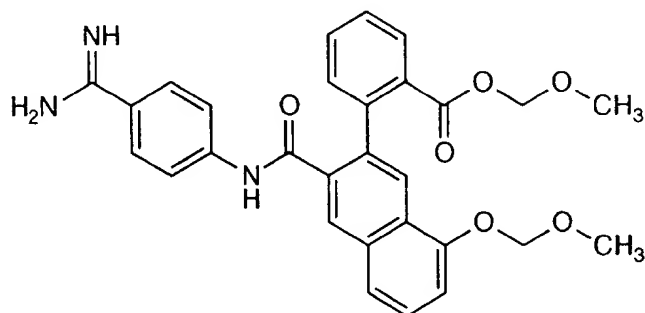


TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 7.92(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.71(2H, d, J=9.2Hz),
 7.63(2H, d, J=9.2Hz), 7.56(1H, m), 7.40-7.49(2H, m), 7.30-7.37(3H, m),
 5.26(2H, s), 3.31(3H, s)。

5

実施例 9 (22)

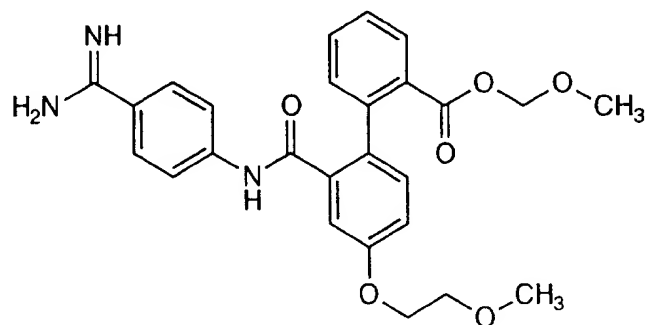
2 - (3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 8 - メトキシメトキシ
 ナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メトキシメチルエステル



10 TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2)。

実施例 9 (23)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - (2 - メトキシエト
 キシ) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



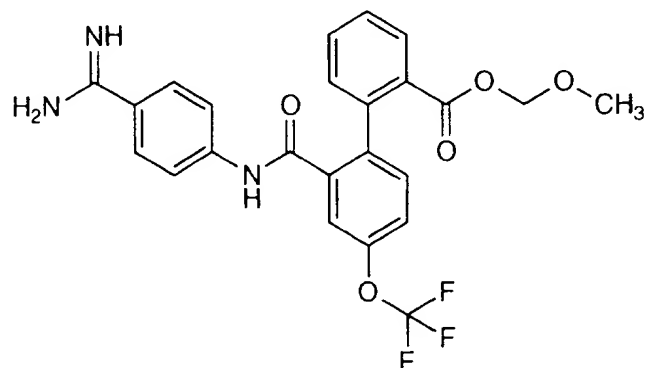
15

TLC : R_f 0.70 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.50(1H, s), 9.3-8.9(3H, br), 7.81(1H, dd, J=1.4,

7.8Hz), 7.74(4H, like s), 7.56(1H, dt, J=1.4, 7.4Hz), 7.42(1H, dt, J=1.4, 7.4Hz),
7.35-7.10(4H, m), 5.11(2H, br.s), 4.21(2H, t, J=4.4Hz), 3.69(2H, t, J=4.4Hz),
3.32(3H, s), 3.16(3H, s)。

5 実施例 9 (24)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - トリフルオロメトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル

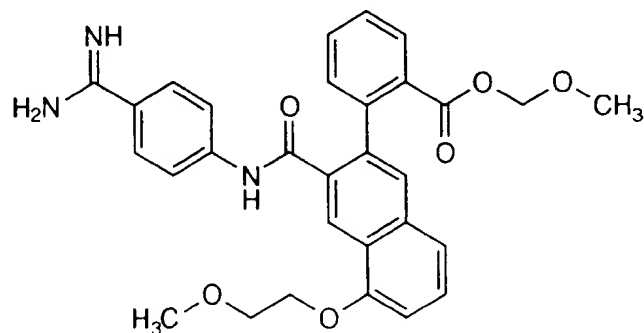


TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

10 NMR (CD₃OD) : δ 7.95(1H, dd, J=2.0, 7.4Hz), 7.74-7.14(10H, m),
5.25(2H, s), 3.29(3H, s)。

実施例 9 (25)

2 - (3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 5 - (2 - メトキシエ
15 トキシ) ナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メトキシメチルエステル

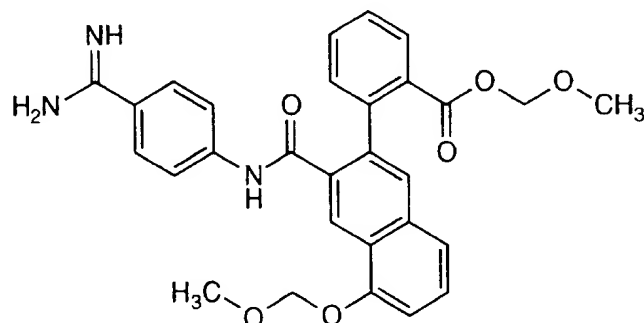


TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2);
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.77(1H, s), 9.3-9.0(3H, s), 8.40(1H, s), 8.0-7.7(6H, m), 7.7-7.4(5H, m), 7.12(1H, m), 5.09(2H, br.s), 4.35(2H, t, J=5.0Hz), 3.83(2H, t, J=5.0Hz), 3.36(3H, s), 3.06(3H, s)。

5

実施例 9 (26)

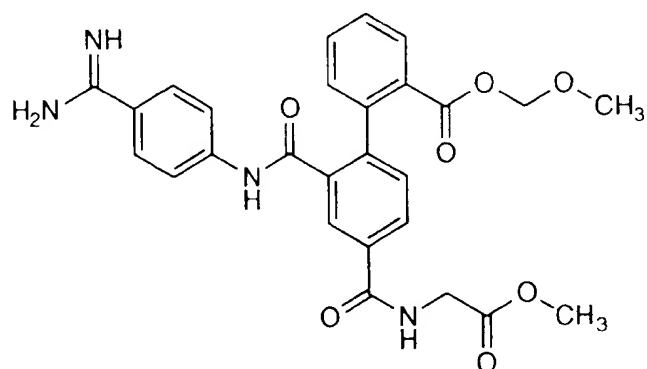
2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-メトキシメトキシ
 ナフタレン-2-イル)安息香酸・メトキシメチルエステル



10 TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2);
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.81(1H, s), 9.3-9.0(3H, br), 8.44(1H, s), 7.78(4H, like s), 8.0-7.6(3H, m), 7.7-7.4(3H, m), 7.42(1H, br.d, J=7.8Hz), 7.22(1H, br.d, J=6.4Hz), 5.49(2H, s), 5.09(2H, br.s), 3.49(3H, s), 3.05(3H, s)。

15 実施例 9 (27)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-((メトキシカルボ
 ニルメチル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチル
 エステル



TLC: R_f 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.20(1H, d, J=1.8Hz), 8.06(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz),

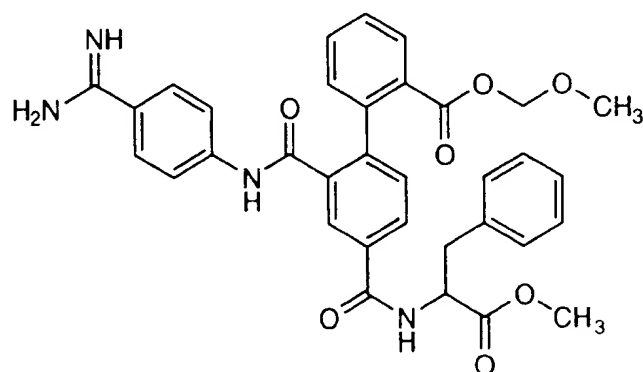
7.97(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.72(2H, d, J=9.2Hz), 7.67(2H, d, J=9.2Hz),

5 7.61(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.48(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.8Hz),

7.37(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 5.23(2H, s), 4.18(2H, s), 3.77(3H, s), 3.27(3H, s)。

実施例 9 (28)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ((1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



TLC: R_f 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.06(1H, d, J=1.6Hz), 7.95(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz),

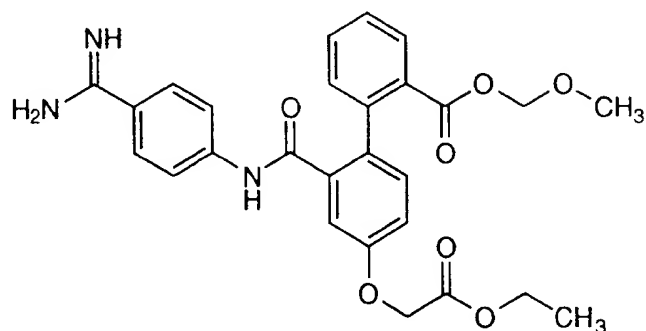
15 7.94(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.66(2H, d, J=9.0Hz),

7.60(1H, dt, J=1.6, 7.6Hz), 7.46(1H, dt, J=1.6, 7.6Hz), 7.39(1H, d, J=7.6Hz),

7.35(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.20-7.29(5H, m), 5.22(2H, s), 4.92(1H, m), 3.75(3H, s), 3.23(3H, s), 3.09-3.39(2H, m)。

実施例 9 (29)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - エトキシカルボニル
メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル

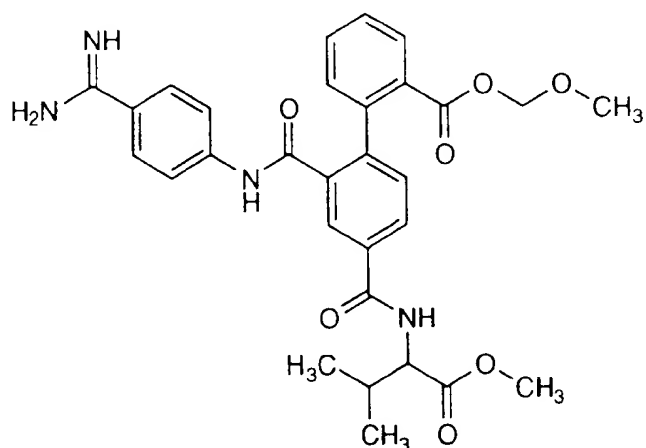


TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

- NMR (d₆-DMSO) : δ 10.51(1H, s), 9.3-8.9(3H, br), 7.9-7.6(5H, m), 7.57(1H, dt, J=1.4, 7.4Hz), 7.42(1H, dt, J=1.4, 7.4Hz), 7.4-7.1(3H, m), 7.12(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 5.11(2H, s), 4.91(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.4Hz), 3.14(3H, s), 1.22(3H, t, J=7.4Hz)。
- 10

実施例 9 (30)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ((1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル

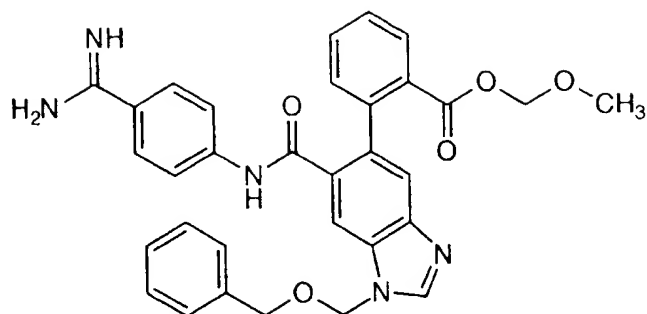


TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

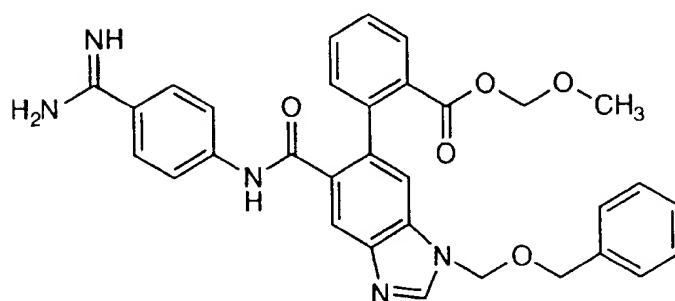
NMR (CD₃OD) : δ 8.18(1H, d, J=1.8Hz), 8.06(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz),
 7.97(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.73(2H, d, J=9.2Hz), 7.67(2H, d, J=9.2Hz),
 5 7.61(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.48(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.43(1H, d, J=7.8Hz),
 7.36(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 5.25(2H, s), 4.56(1H, m), 3.78(3H, s), 3.29(3H, s),
 2.30(1H, m), 1.06(3H, d, J=6.8Hz), 1.04(3H, d, J=6.8Hz)。

実施例 9 (31)

- 10 2 - (6 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 1 - ベンジルオキシメチルベンズイミダゾール - 5 - イル) 安息香酸・メトキシメチルエステルおよび 2 - (5 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 1 - ベンジルオキシメチルベンズイミダゾール - 6 - イル) 安息香酸・メトキシメチルエステルの混合物



および



の混合物

TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;NMR(CD₃OD): δ 8.46(0.5H, s), 8.43(0.5H, s), 8.03(0.5H, s), 7.98(0.5H, s),

7.93(0.5H, dd, J=1.2, 7.5Hz), 7.90(0.5H, dd, J=1.2, 7.5Hz), 7.71(1H, d,

5 J=9.0Hz), 7.70(1H, d, J=9.0Hz), 7.66(1H, d, J=9.0Hz), 7.63(1H, d, J=9.0Hz),

7.59(0.5H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.58(0.5H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.57(0.5H, s),

7.52(0.5H, s), 7.46(0.5H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.44(0.5H, dt, J=1.2, 7.5Hz),

7.41(0.5H, dd, J=1.2, 7.5Hz), 7.40(0.5H, dd, J=1.2, 7.5Hz), 7.30(2.5H, s),

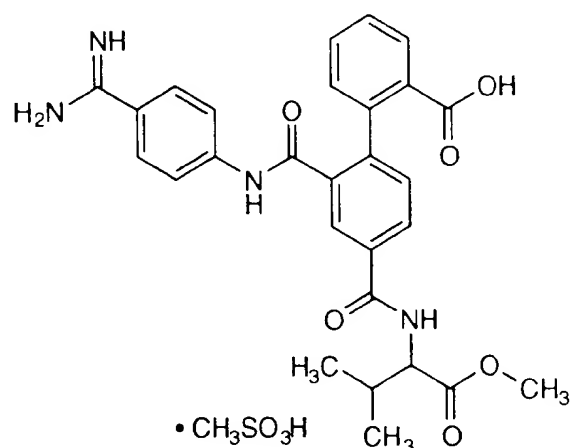
7.25(2.5H, s), 5.85(1H, s), 5.78(1H, s), 5.24(1H, br.s), 5.18(1H, br.s),

10 4.60(1H, s), 4.55(1H, s), 3.22(1.5H, s), 3.15(1.5H, s)。

実施例 10

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ((1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン

15 酸・メタンスルホン酸塩



実施例 9 (30) で製造した化合物を実施例 4 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

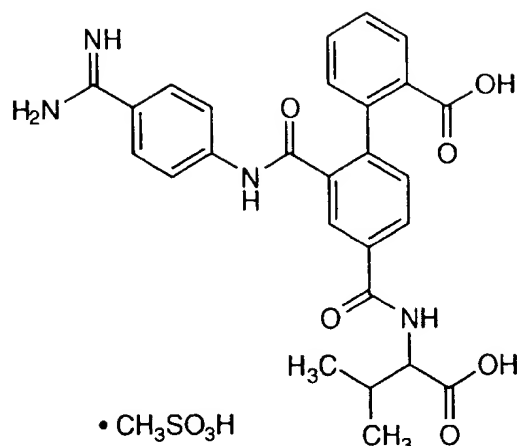
TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- 5 NMR (CD₃OD) : δ 8.17(1H, d, J=1.8Hz), 8.02(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.92(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.71(2H, d, J=9.2Hz), 7.62(2H, d, J=9.2Hz), 7.54(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.44(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 4.55(1H, d, J=6.4Hz), 3.77(3H, s), 2.70(3H, s), 2.29(1H, m), 1.06(3H, d, J=6.4Hz), 1.04(3H, d, J=6.4Hz)。

10

実施例 11

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - ((1-カルボキシ - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンサルホン酸塩



実施例 10 で製造した化合物 (710 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合溶液に 2 N-塩酸を加え、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 0.3 → トリフルオロ酢酸：ジメチルホルムアミド = 1 : 99) で精製した。精製物に 1 N-メタンスルホン酸 (1.0 ml) を加えて、下記物性値を有する本発明化合物 (652 mg) を得た。

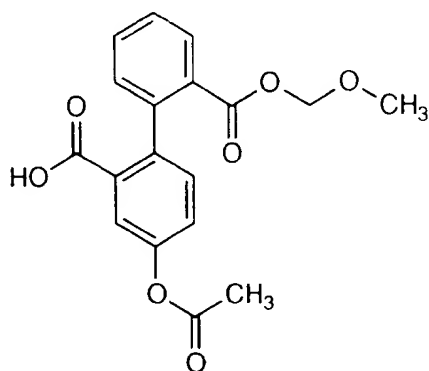
TLC : R_f 0.11 (クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 0.3) ;

10 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.69(1H, s), 9.26(2H, s), 9.05(2H, s), 8.67(1H, d, J=8.2Hz), 8.25(1H, s), 8.05(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.88(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.79(2H, d, J=9.2Hz), 7.75(2H, d, J=9.2Hz), 7.55(1H, dt, J=1.8, 8.0Hz), 7.44(1H, dt, J=1.8, 8.0Hz), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 4.36(1H, m), 2.37(3H, s), 2.25(1H, m), 1.02(3H, d, J=6.8Hz), 1.00(3H, d, J=6.8Hz)。

15

参考例 9

2'-メトキシメトキシカルボニル-4-アセトキシ-2-ビフェニルカルボン酸



- 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸・ベンジルエステルを参考例4→参考例5→参考例6→実施例2（ただし、塩にする操作は行なわなかった。）と同様の操作に付すことにより製造した
- 5 2'-メトキシメトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸（606mg）を無水酢酸（1ml）およびピリジン（2ml）に溶解し、室温で12時間攪拌した。反応混合溶液に水（100ml）を加え、酢酸エチルで抽出した（2回）。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を
- 10 有する標題化合物（700mg）を得た。

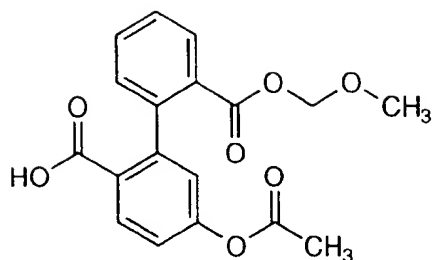
TLC: R_f 0.31（クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1）；

NMR(CDCl₃): δ 8.06(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.82(1H, d, J=2.8Hz), 7.55(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.44(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.19-7.36(3H, m), 5.24(1H, d, J=6.2Hz), 5.14(1H, d, J=6.2Hz), 3.22(3H, s), 2.33(3H, s)。

15

参考例9 (1)

2'-メトキシメトキシカルボニル-5-アセトキシ-2-ビフェニルカルボン酸



2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸・ベンジルエステルを参考例4→参考例5→参考例6→実施例2（ただし、塩にする操作は行なわなかった。）と同様の操作に付すことにより製造した

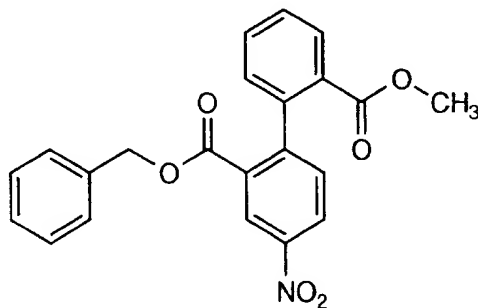
5 2'-メトキシメトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸を参考例9と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR(CDCl₃) : δ 8.11(1H, d, J=8.8Hz), 8.06(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.54(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.44(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.23(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 6.98(1H, d, J=2.2Hz), 5.22(1H, d, J=6.0Hz), 5.18(1H, d, J=6.0Hz), 3.24(3H, s), 2.29(3H, s)。

参考例 10

15 2'-ベンジルオキシカルボニル-4'-ニトロ-2-ビフェニルカルボン
酸・メチルエステル



2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-5-ニトロ安息香酸・ベンジルエステルを参考例4→参考例5と同様の操作に付すことにより製造した

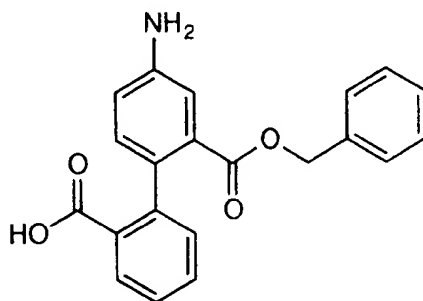
2'-ベンジルオキシカルボニル-4'-ニトロ-2-ビフェニルカルボン酸 (2.8 g) のエーテル-酢酸エチル (1 : 1、40 ml) にジアゾメタン (30 ml) を加えた。反応混合溶液に酢酸を加えて濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.57 g) を得た。

TLC : R_f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.89(1H, d, J=2.2Hz), 8.37(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 8.00(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.53(1H, dt, J=1.6, 7.6Hz), 7.43(1H, dt, J=1.6, 7.6Hz), 7.37(1H, d, J=8.4Hz), 7.27-7.32(3H, m), 7.12-7.16(3H, m), 5.09(2H, s), 3.60(3H, s)。

参考例 11

2'-ベンジルオキシカルボニル-4'-アミノ-2-ビフェニルカルボン酸



15

2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-5-ニトロ安息香酸・ベンジルエステルを参考例 4 → 参考例 5 と同様の操作に付すことにより製造した 2'-ベンジルオキシカルボニル-4'-ニトロ-2-ビフェニルカルボン酸 (2.08 g) の濃塩酸-エタノール (5 : 3、8 ml) 溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (3.7 g) のエタノール (5 ml) 溶液を加え、室温で1時間

20 攪拌した。反応混合溶液に 2 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル (2 回) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル

ム：メタノール：水＝9：1：0.1→8：2：0.2）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（1.07 g）を得た。

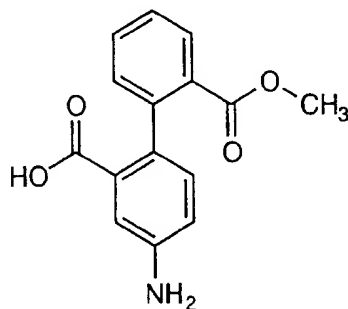
TLC：Rf 0.57（クロロホルム：メタノール：水＝8：2：0.2）；

NMR(CDCl₃)：δ 7.86(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.42(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz),

5 7.31(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.24-7.27(4H, m), 7.06-7.15(3H, m), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 6.77(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 5.03(2H, s)。

参考例 1 2

2'-メトキシカルボニル-4-アミノ-2-ビフェニルカルボン酸



10

参考例 1 0 で製造した化合物（2.5 g）のメタノール-酢酸エチル（4：1、10 ml）混合溶液に、20% Pd(OH)₂（160 mg）を加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1→7：3：0.3）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（1.15 g）を得た。

15

TLC：Rf 0.24（クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1）；

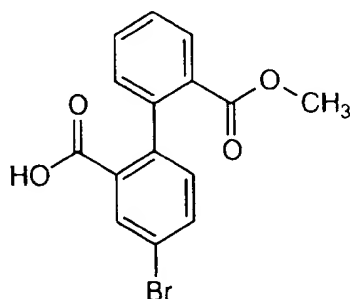
NMR(CD₃OD)：δ 7.82(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.49(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz),

7.34(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.27(1H, d, J=2.0Hz), 7.23(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz),

20 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 3.59(3H, s)。

参考例 1 3

2'-メトキシカルボニル-4'-ブromo-2-ビフェニルカルボン酸

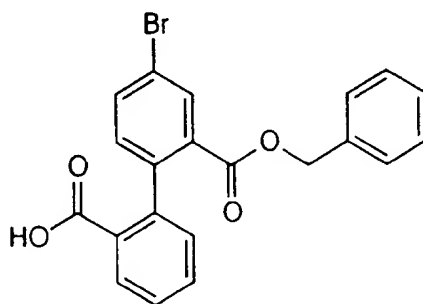


参考例 12 で製造した化合物 (550 mg) の 48% 臭化水素水溶液 (2.7 ml) に硝酸ナトリウム (140 mg) の水溶液 (1.4 ml) を 5 ~ 10℃ で加えた。反応混合溶液に臭化銅 (160 mg) を加え、50℃ で 30 分間攪拌した。反応混合溶液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (2 回) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (585 mg) を得た。

- 10 TLC: R_f 0.63 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1);
 NMR(CDCl₃): δ 8.16(1H, d, J=2.2Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8, 7.4Hz), 7.67(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.54(1H, dt, J=1.8, 7.4Hz), 7.44(1H, dt, J=1.8, 7.4Hz), 7.16(1H, dd, J=1.8, 7.4Hz), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 3.67(3H, s)。

15 参考例 13 (1)

2'-ベンジルオキシカルボニル-4'-ブromo-2-ビフェニルカルボン酸



参考例 11 で製造した化合物を参考例 13 と同様の操作に付すことにより、
下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1) ;

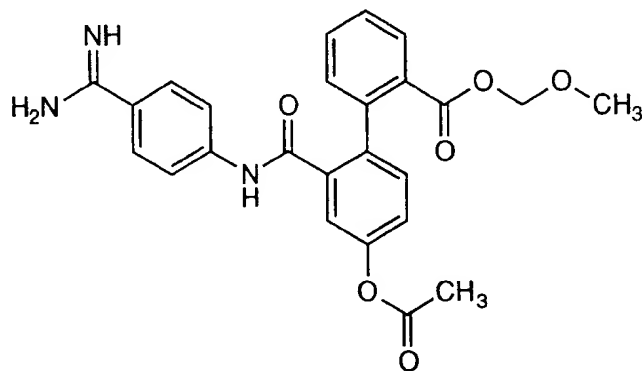
NMR(CDCl₃): δ 8.15(1H, d, J=2.2Hz), 7.96(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.61(1H,
5 dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.48(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.24-
7.27(3H, m), 7.08-7.13(3H, m), 7.03(1H, d, J=8.2Hz), 5.02(2H, s)。

実施例 12 ~ 実施例 12 (3)

参考例 9 ~ 参考例 9 (1) および参考例 13 ~ 参考例 13 (1) で製造し
10 た化合物を実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 12

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - アセトキシ-2-ビ
フェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル



15

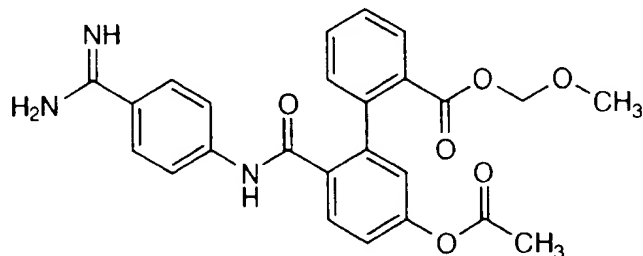
TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.92(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz),
7.62(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.34-7.49(5H, m), 5.24(2H,
br.s), 3.26(3H, s), 2.33(3H, s)。

20

実施例 12 (1)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - アセトキシ-2-ビ
フェニルカルボン酸・メトキシメチルエステル

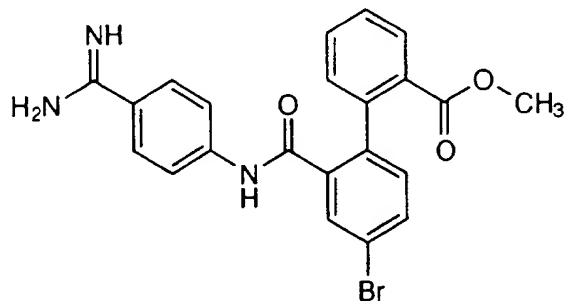


TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

- 5 NMR(CD₃OD): δ 7.92(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.61-7.74(5H, m), 7.57(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.45(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.35(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.27(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.08(1H, d, J=2.4Hz), 5.25(2H, s), 3.27(3H, s), 2.30(3H, s)。

10 実施例 12 (2)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ブロモ-2-ビ
フェニルカルボン酸・メチルエステル

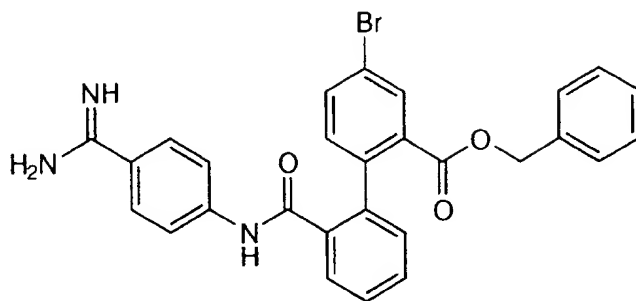


TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

- 15 NMR(CD₃OD): δ 7.85(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.82(1H, d, J=2.2Hz), 7.72(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.71(2H, d, J=9.2Hz), 7.63(2H, d, J=9.2Hz), 7.56(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.43(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.34(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.21(1H, d, J=8.4Hz), 3.69(3H, s)。

実施例 12 (3)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ブロモ - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



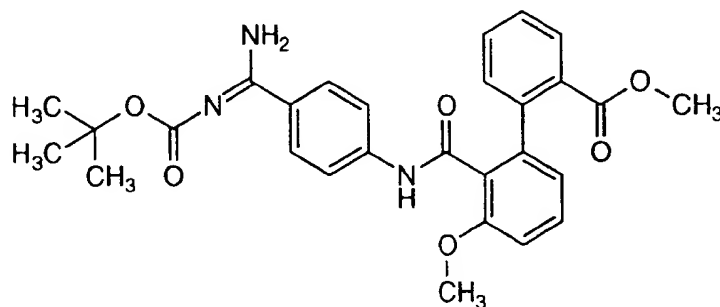
5

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.97(1H, d, J=2.2Hz), 7.60-7.73(6H, m), 7.48-7.53(2H, m), 7.22-7.29(5H, m), 7.10-7.15(2H, m), 5.10(2H, s)。

10 実施例 13

2' - (4 - (N²-tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニルカルバモイル) - 3' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



2 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 6 - メトキシ安息香酸・ベン

15 ジルエステルを参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 10 → 参考例 12 → 参考例 3 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.81(1H, s), 7.67-7.75(1H, m), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 7.28-

7.46(4H, m), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 6.69(1H, d, J=7.6Hz), 3.92(3H, s), 3.84(3H, s), 1.53(9H, s)。

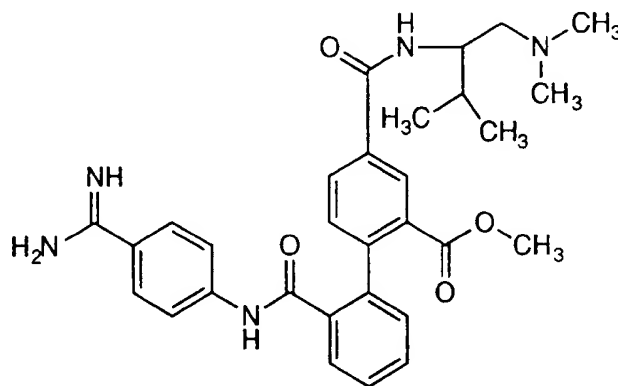
実施例 14 ～ 実施例 14 (2)

- 5 5 - (1, 3-ジオキソラン-2-イル) - 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ安息香酸・メチルエステルを参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 5 → 参考例 3 (2, 2-ジメチルプロピルアミンに相当する誘導体を用いた。) → 実施例 2 → 実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

10

実施例 14

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-ジメチルアミノメチル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



15

TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.72(1H, s), 9.35-9.1(3H, br), 8.73(1H, d, J=9.4Hz),

8.29(1H, s), 8.19(1H, d, J=7.8Hz), 7.78(4H, like s), 7.71(1H, d, J=7.8Hz), 7.7-

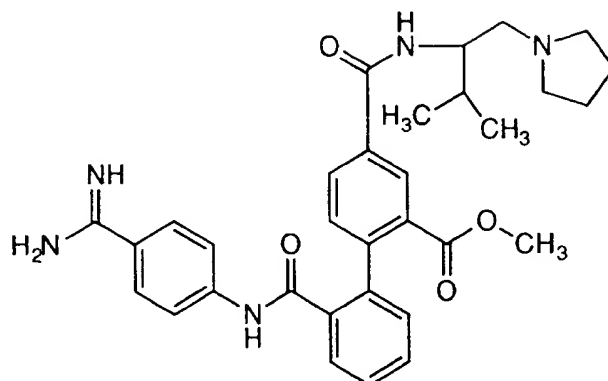
7.5(2H, m), 7.42(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, d, J=7.8Hz), 4.21(1H, br),

20 3.54(3H, s), 3.6-3.2(2H, br), 2.78(3H, s), 2.77(3H, s), 1.84(1H, m), 0.92(3H, d,

J=7.4Hz), 0.88(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例 14 (1)

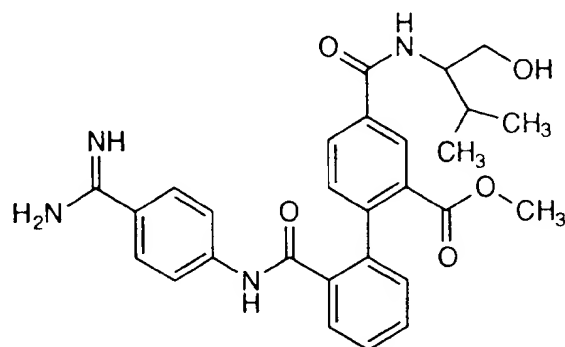
- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



- TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.73(1H, s), 9.4-9.1(3H, br), 8.73(1H, d, J=7.4Hz),
 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 8.20(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.9-7.6(5H, m), 7.7-7.5(2H,
 10 m), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.29(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 4.17(1H, br), 3.54(3H, s),
 3.6-3.3(4H, br), 3.2-3.0(2H, br), 2.0-1.7(5H, m), 0.92(3H, d, J=8.0Hz), 0.88(3H,
 d, J=8.0Hz)。

実施例 14 (2)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

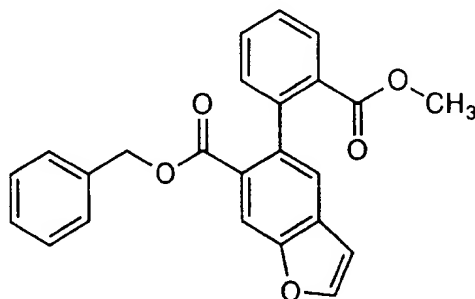
NMR(d₆-DMSO): δ 10.62(1H, br.s), 9.11(3H, s), 8.25(1H, s), 8.21(1H, br),

8.06(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.75(4H, like s), 7.69(1H, br.d, J=7.2Hz), 7.60(1H,

5 dt, J=1.5, 7.2Hz), 7.54(1H, dt, J=1.5, 7.2Hz), 7.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(1H, br.d, J=7.2Hz), 4.60(1H, br), 4.09(1H, br), 3.81(1H, m), 3.54(3H, s), 3.51(1H, m), 1.91(1H, like sextet, J=6.6Hz), 0.90(3H, d, J=7.0Hz), 0.87(3H, d, J=7.0Hz)。

参考例 14

- 10 2-(6-ベンジルオキシカルボニルベンゾフラン-5-イル)安息香酸・メチルエステル



5-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-6-ベンゾフランカルボン酸・ベンジルエステルを参考例4→参考例5と同様の操作に付して製造した

- 15 化合物、2-(6-ベンジルオキシカルボニルベンゾフラン-5-イル)安息香酸 (1.12 g) のジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (205 μl) および炭酸カリウム (455 mg) を加え、室温で14時間

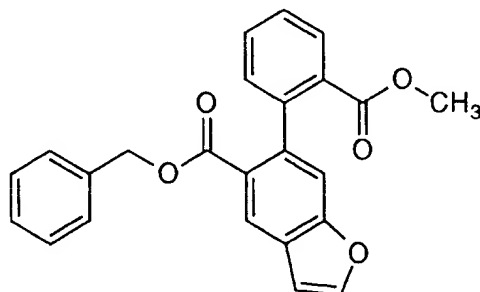
撹拌した。反応混合溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.16 g) を得た。

TLC: R_f 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 2) ;

- 5 NMR (CDCl₃): δ 8.24(1H, d, J=1.0Hz), 7.93(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.77(1H, d, J=2.0Hz), 7.49(1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.38(1H, s), 7.37(1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.32-7.14(6H, m), 6.79(1H, dd, J=2.0, 1.0Hz), 5.09(2H, s), 3.55(3H, s)。

参考例 14 (1)

- 10 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルベンゾフラン-6-イル) 安息香酸・メチルエステル



2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルベンゾフラン-6-イル) 安息香酸を参考例 14 と同様の操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

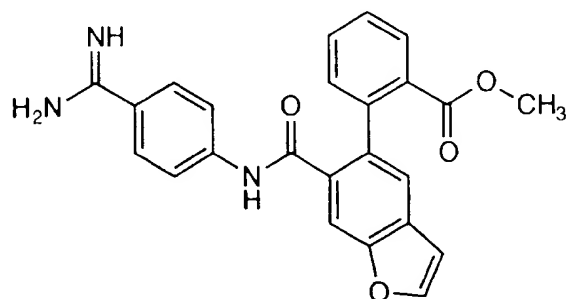
- 15 TLC: R_f 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 2) ;
NMR (CDCl₃): δ 8.35(1H, s), 7.94(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.68(1H, d, J=2.0Hz), 7.50(1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.37(1H, td, J=8.0, 1.5Hz), 7.33-7.13(7H, m), 6.85(1H, dd, J=2.0, 1.0Hz), 5.07(2H, s), 3.56(3H, s)。

20 実施例 15 ~ 実施例 15 (1)

参考例 14 ~ 参考例 14 (1) で製造した化合物を実施例 2 → 実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 15

2 - (6 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ベンゾフラン - 5 - イ
ル) 安息香酸・メチルエステル

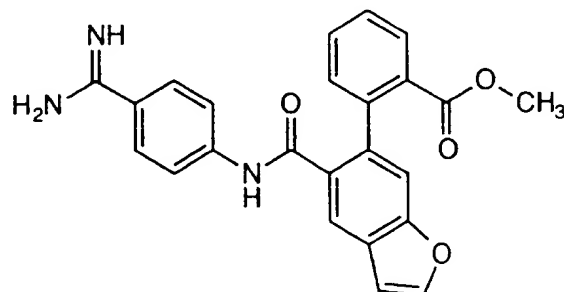


- 5 TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.95(1H, d, J=2.0Hz), 7.85(1H, d, J=1.0Hz), 7.82(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.70(2H, d, J=9.0Hz), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.54(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.50(1H, s), 7.40(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.37(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 6.94(1H, dd, J=2.0Hz, 1.0Hz), 3.67(3H, s)。

10

実施例 15 (1)

2 - (5 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ベンゾフラン - 6 - イ
ル) 安息香酸・メチルエステル

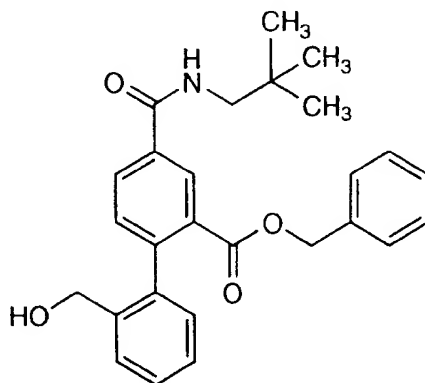


- 15 TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.96(1H, s), 7.90(1H, d, J=2.0Hz), 7.83(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.70(2H, d, J=9.0Hz), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.54(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.40(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.40(1H, d, J=1.0Hz), 7.38(1H, dd,

$J=8.0\text{Hz}$, 1.5Hz), $7.00(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz})$, $3.67(3\text{H}, \text{s})$ 。

参考例 15

2'-ヒドロキシメチル-4-((2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

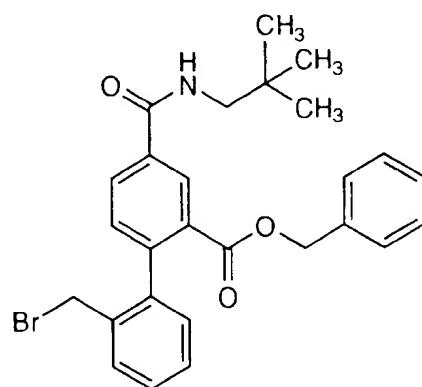


参考例 4 で製造した化合物 (1.65 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、
 -50℃で水素化ホウ素ナトリウム (174 mg) を加え、-50℃で15
 分間攪拌した。反応混合溶液にアセトンを加え、さらに酢酸エチル (80 ml)
 10 1) を加えて希釈し、飽和食塩水 (40 ml × 2 回) で洗浄した。有機層を
 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物
 (1.65 g) を得た。

TLC: R_f 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1)。

15 参考例 16

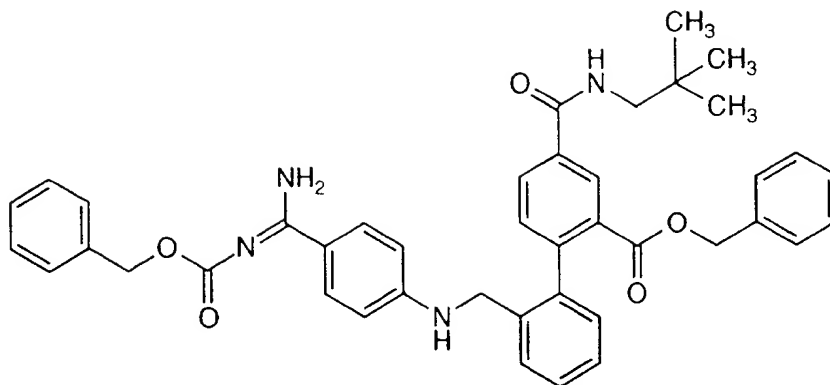
2'-ブロモメチル-4-((2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



- 参考例 15 で製造した化合物 (1.65 g) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、0℃で四臭化炭素 (2.55 g) およびトリフェニルホスフィン (1.51 g) を加え、室温で 15 分間撹拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2 回) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。
- 10 TLC : R_f 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 16

- 2' - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノメチル) - 4 - ((2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル
- 15



参考例 16 で製造した化合物 (900 mg)、炭酸カリウム (301 mg)、ヨウ化ナトリウム (273 mg) および 4-(N²-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) アニリン (587 mg) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で 65 時間攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチル (100 ml) を加え、飽和食塩水 (50 ml × 3 回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル = 3 : 1) で精製した。得られた固体をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (667 mg) を得た。

TLC : R_f 0.83 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) ;

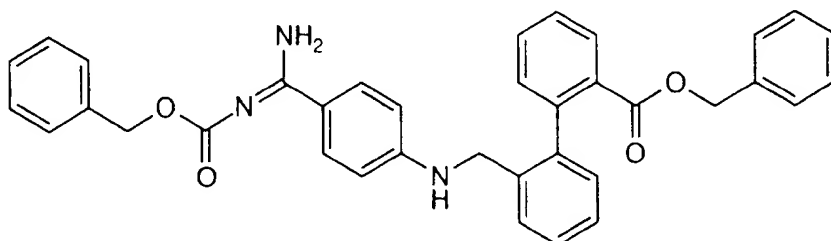
NMR(d₆-DMSO) : δ 9.4-8.4(2H, br), 8.57(1H, br), 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 8.09(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.4-7.2(11H, m), 7.2-7.1(2H, m), 7.05(1H, d, J=8.0Hz), 6.57(1H, br), 6.41(2H, d, J=9.0Hz), 5.12(2H, s), 5.05(2H, s), 3.98(2H, br.s), 3.12(2H, d, J=6.6Hz), 0.90(9H, s)。

実施例 17 ~ 実施例 17 (10)

参考例 15 で用いた出発原料に相当する誘導体を、参考例 15 → 参考例 16 → 実施例 16 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 17

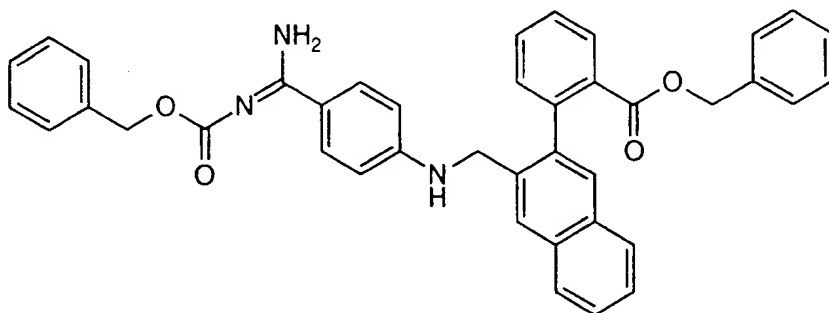
2' - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ
メチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



- 5 TLC : R_f 0.68 (クロロホルム : 酢酸エチル = 8 : 2) ;
NMR(CDCl₃) : δ 9.7-9.2(1H, broad), 7.95(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.62-
7.05(19H, m), 6.25(2H, d, J=9.0Hz), 5.19(2H, s), 5.13(1H, d, J=12Hz), 5.03(1H,
d, J=12Hz), 4.37(1H, t, J=5.0Hz), 4.04(2H, d, J=5.0Hz)。

10 実施例 17 (1)

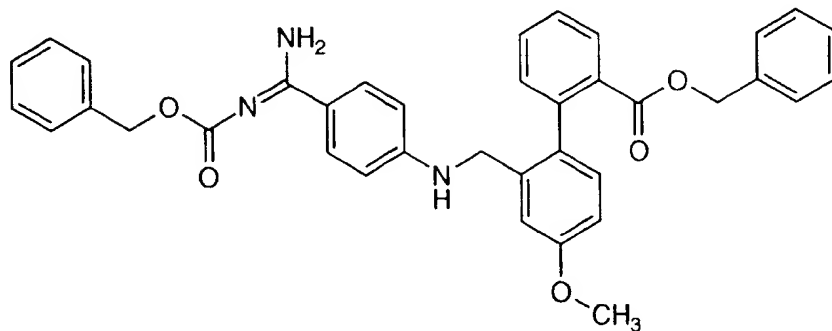
2 - (3 - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルア
ミノメチル) ナフタレン-2-イル) 安息香酸・ベンジルエステル



- TLC : R_f 0.18 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;
15 NMR(d₆-DMSO) : δ 9.4-8.4(2H, br), 8.0-6.8(23H, m), 6.46(2H, d, J=8.8Hz),
5.12(1H, d, J=12.8Hz), 5.05(2H, s), 5.03(1H, d, J=12.8Hz), 4.11(2H, d, J=4.8Hz)。

実施例 17 (2)

2' - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ
メチル) - 4' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



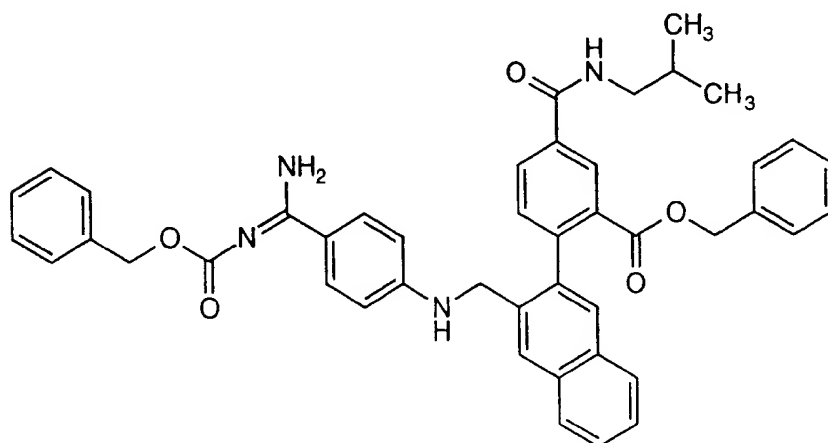
TLC: R_f 0.56 (クロロホルム:酢酸エチル=8:2);

- 5 NMR(CDCl₃): δ 9.8-9.2(1H, broad), 7.92(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.10(13H, m), 7.01(1H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, d, J=2.5Hz), 6.81(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 6.27(2H, d, J=9.0Hz), 5.19(2H, s), 5.13(1H, d, J=12Hz), 5.06(1H, d, J=12Hz), 4.38(1H, brt, J=7.0Hz), 4.00(2H, d, J=7.0Hz), 3.81(3H, s)。

10

実施例 17 (3)

2 - (3 - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルア
ミノメチル) ナフタレン - 2 - イル) - 5 - ((2 - メチルプロピル) カル
バモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



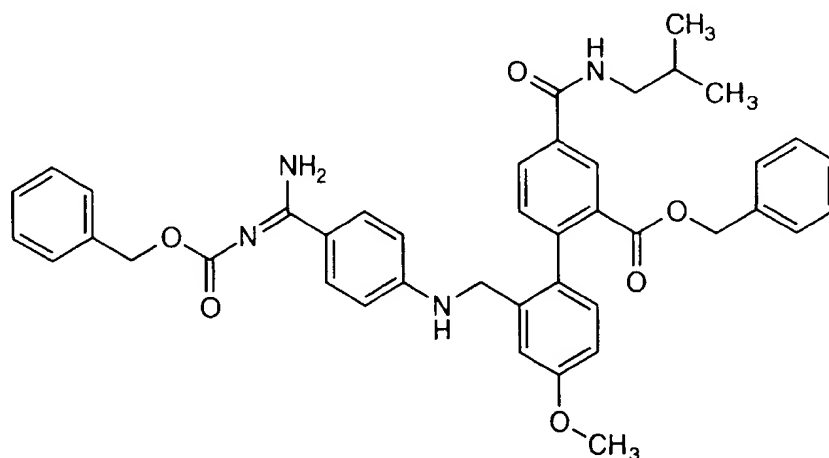
15

TLC: Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=2:3) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 7.74-7.90(4H, m), 7.42-7.58(8H, m),
7.31-7.36(3H, m), 7.08-7.23(3H, m), 6.89-6.92(2H, m), 6.21-6.25(3H, m),
5.19(2H, s), 5.05(1H, d, J=12.0Hz), 5.00(1H, d, J=12.0Hz), 4.31(1H, br.t,
5 J=5.2Hz), 4.19(2H, br.d, J=5.2Hz), 3.28(2H, t, J=6.6Hz), 1.90(1H, m), 0.97(6H,
d, J=6.6Hz)。

実施例 17 (4)

2' - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ
10 メチル) - 4' - メトキシ - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル)
- 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

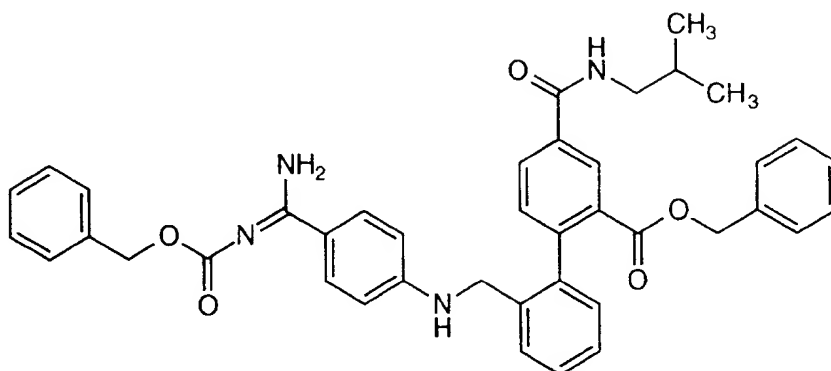


TLC: Rf 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=2:3) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.21(1H, d, J=2.0Hz), 7.84(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.52(2H,
15 d, J=8.8Hz), 7.41-7.46(2H, m), 7.24-7.36(7H, m), 7.10-7.15(2H, m), 6.97(1H, d,
J=8.4Hz), 6.88(1H, d, J=2.6Hz), 6.80(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 6.39(1H, br.t,
J=6.6Hz), 6.18(2H, d, J=8.8Hz), 5.18(2H, s), 5.12(1H, d, J=12.0Hz), 5.06(1H, d,
J=12.0Hz), 4.27(1H, br.t, J=5.0Hz), 3.98(2H, br.t, J=5.0Hz), 3.81(3H, s),
3.24(2H, t, J=6.6Hz), 1.87(1H, m), 0.94(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 17 (5)

2' - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェニルアミノ
メチル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニル
カルボン酸・ベンジルエステル



5

TLC: R_f 0.70 (クロロホルム:酢酸エチル = 1:1) ;

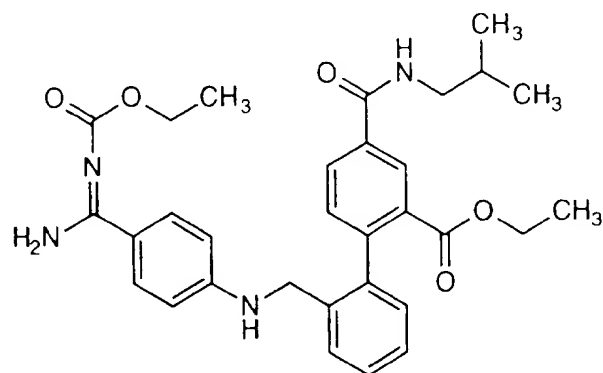
NMR(d₆-DMSO): δ 9.3-8.6(2H, broad), 8.69(1H, brt, J=5.5Hz), 8.37(1H, d, J=2.0Hz), 8.08(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.20(11H, m), 7.18-7.09(2H, m), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 6.76(1H, brt, J=5.5Hz), 6.40(2H, d, J=9.0Hz), 5.11(2H, s), 5.05(2H, s), 3.97(2H, d, J=5.5Hz), 3.10(2H, t, J=6.0Hz), 1.85(1H, m), 0.88(6H, d, J=6.5Hz)。

10

実施例 17 (6)

2' - (4 - (N²-エトキシカルボニルアミジノ) フェニルアミノメチル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカル
ボン酸・エチルエステル・メタンスルホン酸塩

15



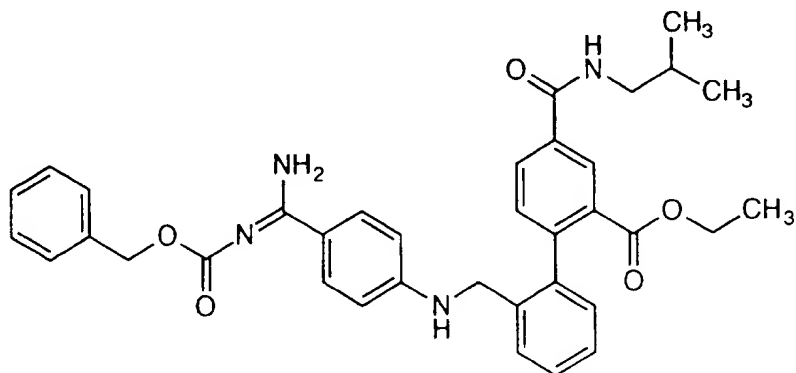
• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 11.80(1H, brs), 10.61(1H, brs), 9.99(1H, brs), 8.70(1H, brt, J=6.0Hz), 8.34(1H, d, J=2.0Hz), 8.07(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.60-7.46(1H, broad), 7.57(2H, d, J=8.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.38-7.26(3H, m), 7.07(1H, d, J=7.5Hz), 6.53(2H, d, J=8.5Hz), 4.30(2H, q, J=7.0Hz), 4.20-3.96(4H, m), 3.11(2H, t, J=6.5Hz), 2.30(3H, s), 1.93-1.79(1H, m), 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 0.90(3H, t, J=7.0Hz), 0.90(6H, d, J=7.0Hz)。

10 実施例 17 (7)

2' - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ
メチル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニル
カルボン酸・エチルエステル

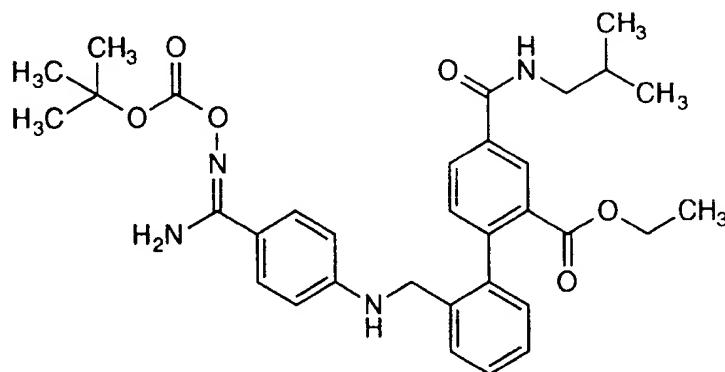


15 TLC: R_f 0.59 (クロロホルム:酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 9.4-8.4(2H, broad), 8.69(1H, brt, $J=6.0$ Hz), 8.33(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0Hz), 7.73(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.50(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.40-7.24(8H, m), 7.04(1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.87(1H, brt, $J=6.0$ Hz), 6.43(2H, d, $J=9.0$ Hz), 5.05(2H, s), 4.10-3.93(2H, m), 4.02(2H, q, $J=7.0$ Hz),
 5 3.10(2H, t, $J=6.5$ Hz), 1.92-1.78(1H, m), 0.89(6H, d, $J=6.5$ Hz), 0.89(3H, t, $J=7.0$ Hz)。

実施例 17 (8)

2' - (4 - (N²-t-ブトキシカルボニルオキシアミジノ) フェニルア
 10 ミノメチル) - 4 - ((2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニル
 ルカルボン酸・エチルエステル



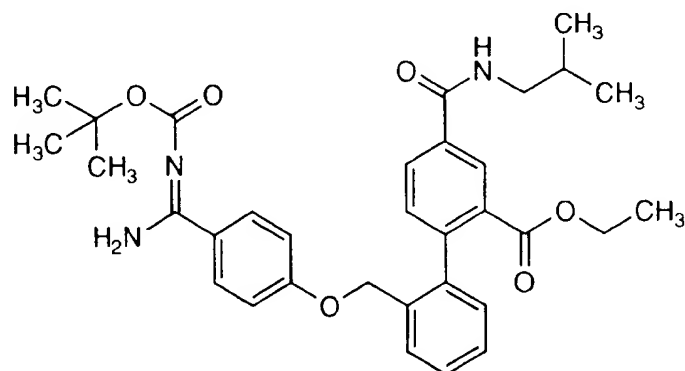
TLC : R_f 0.68 (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 8.69(1H, brt, $J=6.0$ Hz), 8.33(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07(1H,
 15 dd, $J=8.0$ Hz, 2.0Hz), 7.50(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.39-7.23(5H, m), 7.04(1H, dd,
 $J=7.5$ Hz, 1.5Hz), 6.53(1H, brt, $J=6.0$ Hz), 6.41(2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.34(2H, brs),
 4.10-3.85(4H, m), 3.11(2H, t, $J=6.5$ Hz), 1.92-1.79(1H, m), 1.44(9H, s), 0.89(3H,
 t, $J=7.0$ Hz), 0.89(6H, d, $J=6.5$ Hz)。

20 実施例 17 (9)

2' - (4 - (N²-t-ブトキシカルボニルアミジノ) フェノキシメチ

ル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカル
ボン酸・エチルエステル

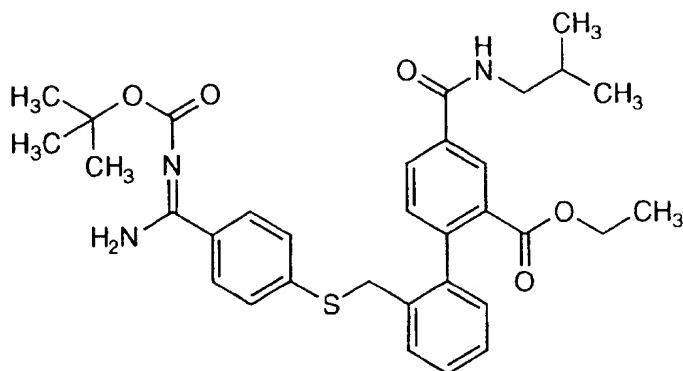


TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR(CDCl₃) : δ 9.8-8.8(1H, broad), 8.28(1H, d, J=2.0Hz), 7.91(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.53(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.41(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.14(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 6.77(2H, d, J=9.0Hz), 6.29(1H, brt, J=6.5Hz), 4.81(2H, s), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 3.31(2H, t, J=6.5Hz), 1.99-1.87(1H, m), 1.54(9H, s), 0.99(6H, d, J=7.0Hz), 0.96(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 17 (10)

- 2' - (4 - (N²-t-ブトキシカルボニルアミジノ) フェニルチオメチ
ル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカル
ボン酸・エチルエステル

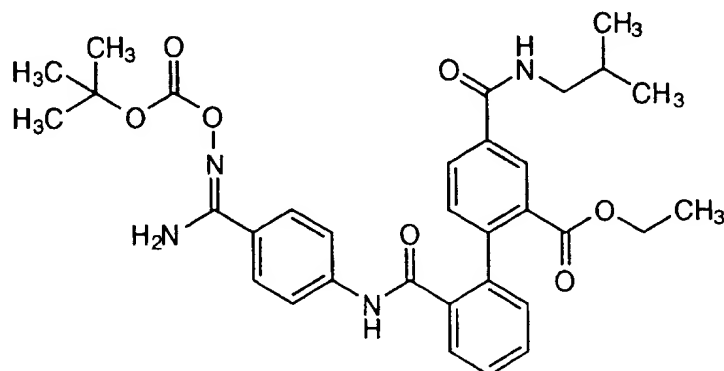


TLC: R_f 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.26(1H, d, J=1.8Hz), 7.81(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.56(2H, d, J=9.0Hz), 7.42(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.32(1H, dt, J=1.8, 8.0Hz), 7.27(1H, dt, J=1.8, 8.0Hz), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.02(2H, d, J=9.0Hz), 6.46(1H, br.s), 4.06(2H, q, J=7.4Hz), 3.94(1H, d, J=13.2Hz), 3.86(1H, d, J=13.2Hz), 3.29(2H, t, J=6.6Hz), 1.91(1H, m), 1.53(9H, s), 0.97(6H, d, J=6.6Hz), 0.96(3H, t, J=7.4Hz)。

10 実施例 18

2' - (4 - (N²-tert-ブトキシカルボニルオキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



15 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-5-((2-メチルプロピル)カルバモイル)安息香酸・エチルエステルを、参考例4→参考例5と同

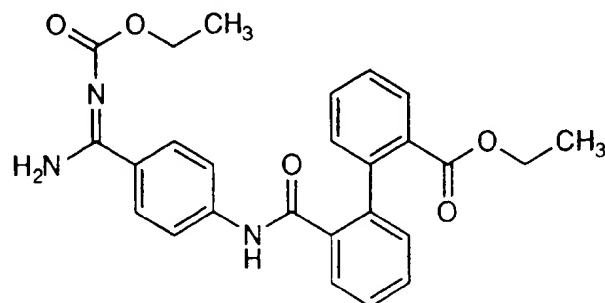
- 様の操作に付すことにより製造した4'-(2-メチルプロピル)カルバモイル)-2'-エトキシカルボニル-2-ビフェニルカルボン酸(1.0 g)を50℃で酢酸エチル(20 ml)に溶解後、塩化チオニル(0.22 ml)を滴下し、50℃で15分間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却した後、濃縮した。4-(N²-t-ブトキシカルボニルオキシアミジノ)アニリンの塩化メチレン(10 ml)溶液に先に調製した酸塩化物の塩化メチレン(10 ml)溶液およびトリエチルアミン(0.57 ml)を、0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチル(150 ml)を加え、飽和食塩水(75 ml×2回)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=100：1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(1.56 g)を得た。
- TLC：R_f 0.62 (クロロホルム：メタノール=10：1)。

15 実施例18(1)～実施例18(10)

実施例18で用いた出発原料に相当する誘導体を、実施例18と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例18(1)

- 20 2'-(4-(N²-エトキシカルボニルアミジノ)フェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



TLC: Rf 0.66 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.27(1H, s), 9.3-8.7(2H, broad), 7.89(2H, d, J=9.0Hz),

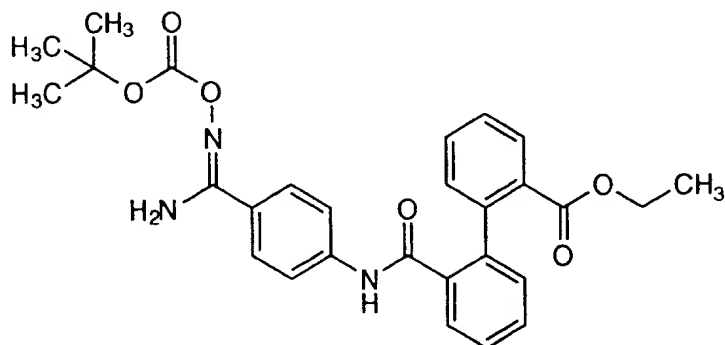
7.77(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.70-7.48(6H, m), 7.42(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz),

7.34-7.24(2H, m), 4.04(2H, q, J=7.0Hz), 3.96(2H, q, J=7.0Hz), 1.20(3H, t,

5 J=7.0Hz), 0.88(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 18 (2)

2' - (4 - (N²-t-ブトキシカルボニルオキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



10

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:酢酸エチル=1:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.67(1H, brs), 7.82-7.76(2H, m), 7.53-7.35(6H, m), 7.27-

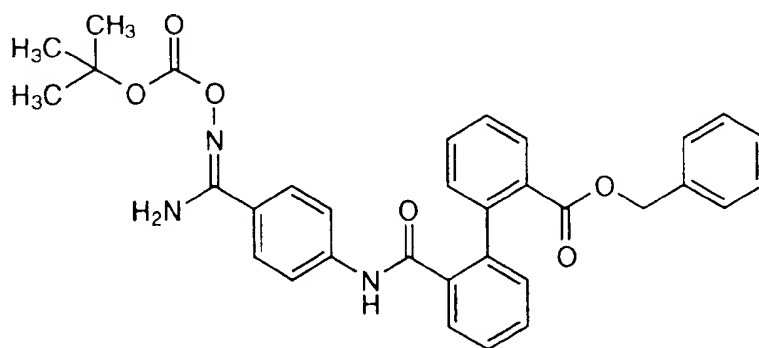
7.22(3H, m), 7.13-7.09(1H, m), 5.01(2H, brs), 4.30-4.22(2H, m), 1.54(9H, s),

1.20(3H, t, J=7.0Hz)。

15

実施例 18 (3)

2' - (4 - (N²-t-ブトキシカルボニルオキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



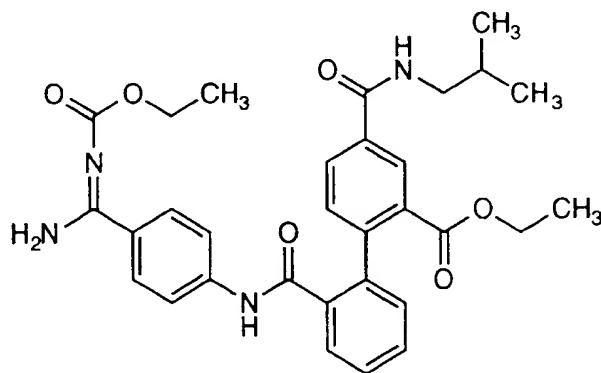
TLC: Rf 0.77 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.40(1H, brs), 7.82(1H, dd, J=1.0, 8.0Hz), 7.72(1H, dd, J=1.0, 8.0Hz), 7.51-7.30(8H, m), 7.25-7.17(2H, m), 7.10(2H, brd, J=8.5Hz), 5.22(2H, d, J=12Hz), 4.95(2H, brs), 1.57(9H, s)。

実施例 18 (4)

2' - (4 - (N²-エトキシカルボニルアミノ)フェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカル

10 ボン酸・エチルエステル



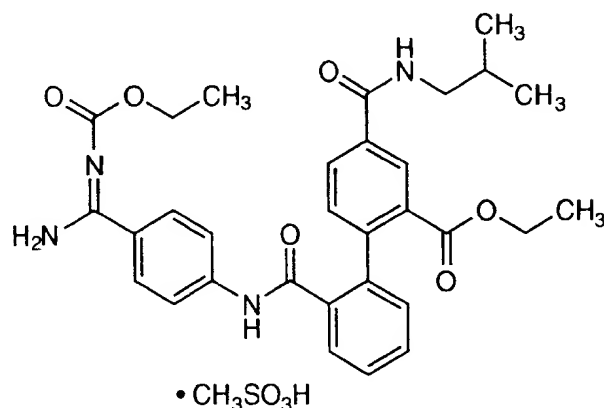
TLC: Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.39(1H, s), 9.2-8.8(2H, br), 8.65(1H, t, J=7.0Hz), 8.23(1H, d, J=2.0Hz), 8.01(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.8-7.4(5H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.29(1H, dd, J=2.0, 7.0Hz), 4.05(2H, q, J=7.2Hz), 3.99(2H, q, J=7.2Hz), 3.08(2H, t, J=7.0Hz), 1.84(1H, like septet,

J=7.0Hz), 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 0.88(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 18 (5)

2' - (4 - (N²-エトキシカルボニルアミジノ) フェニルカルバモイ
5 ル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカル
ボン酸・メタンスルホン酸塩



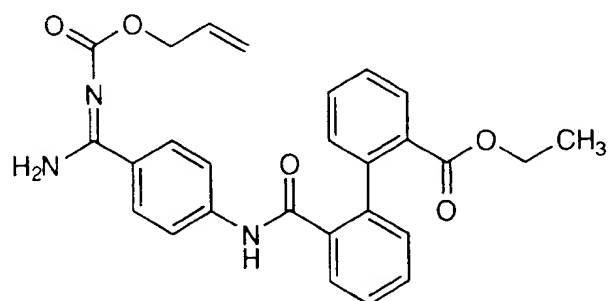
TLC: R_f 0.62 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.32(1H, br), 11.12(1H, br.s), 10.63(1H, s), 10.43(1H,
10 br.s), 8.68(1H, br.t, J=6.4Hz), 8.23(1H, d, J=1.6Hz), 8.03(1H, dd, J=1.6, 7.9Hz),
7.74(4H, like s), 7.8-7.6(1H, m), 7.7-7.5(2H, m), 7.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(1H,
dd, J=1.6, 7.8Hz), 4.33(2H, q, J=6.8Hz), 3.98(2H, q, J=6.8Hz), 3.09(2H, t,
J=6.4Hz), 2.37(3H, s), 1.84(1H, like septet, J=6.4Hz), 1.31(3H, t, J=6.8Hz),
0.89(3H, t, J=6.8Hz), 0.88(6H, d, J=6.4Hz)。

15

実施例 18 (6)

2' - (4 - (N²- (2-プロペニルオキシカルボニル) アミジノ) フェ
ニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



TLC: R_f 0.69 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1) ;

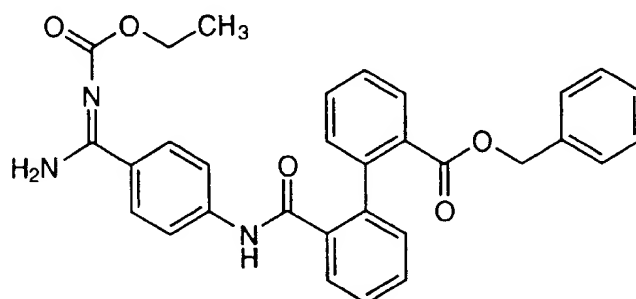
NMR(CDCl₃): δ 8.95(1H, s), 7.80(2H, d, J=9.0Hz), 7.76(1H, m), 7.34-

7.51(4H, m), 7.33(2H, d, J=9.0Hz), 7.23(1H, m), 7.12(1H, m), 5.97(1H, m),

5.22-5.42(2H, m), 4.61-4.68(2H, m), 4.28(2H, q, J=7.2Hz), 1.23(3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 18 (7)

2' - (4 - (N²-エトキシカルボニルアミノ) フェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: R_f 0.75 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 10.0-9.0(1H, br), 8.5(1H, s), 7.83(1H, dd, J=1.6, 7.4Hz),

7.8-7.6(3H, m), 7.6-7.3(6H, m), 7.3-7.0(7H, m), 7.0-6.2(1H, br), 5.24(1H, d,

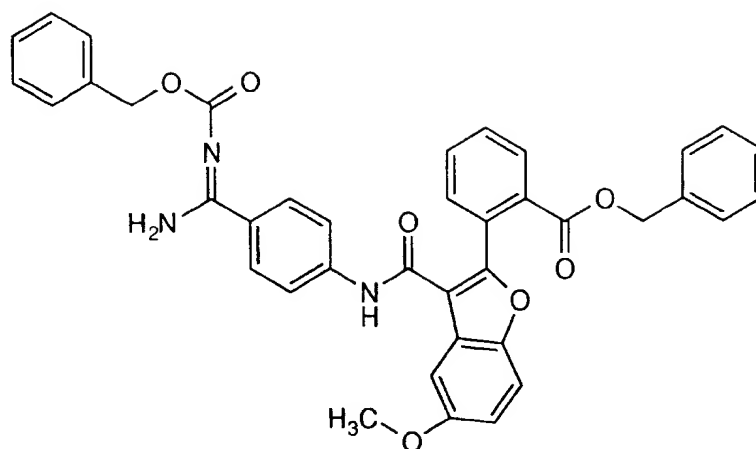
J=14.6Hz), 5.18(1H, d, J=14.6Hz), 4.19(2H, q, J=7.4Hz), 1.33(3H, t, J=7.4Hz)。

15

実施例 18 (8)

2 - (3 - (4 - (N²-ベンジロキシカルボニルアミノ) フェニルカルバモイル) - 5 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) 安息香酸・ベンジル

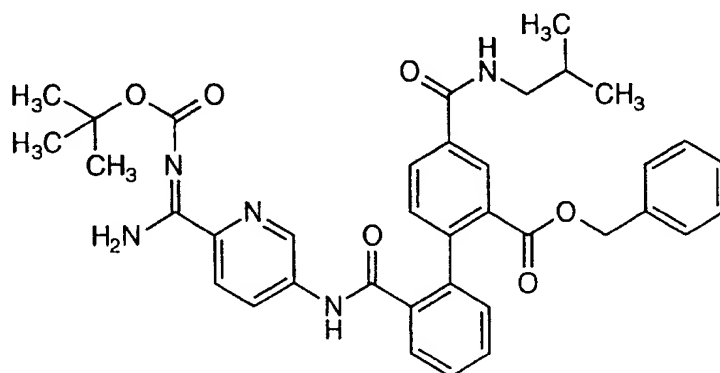
エステル

TLC: R_f 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);NMR(d₆-DMSO): δ 10.30(1H, s), 9.3-8.9(2H, broad), 7.96(2H, d, J=9.0Hz),

- 5 7.91(1H, dd, J=7.5Hz, 2.0Hz), 7.76-7.70(4H, m), 7.64(1H, td, J=7.5Hz, 2.0Hz),
 7.53(1H, d, J=9.0Hz), 7.41-7.29(5H, m), 7.25(1H, d, J=2.0Hz), 7.24-7.18(3H, m),
 7.16-7.13(2H, m), 7.02(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 5.10(4H, s), 3.83(3H, s)。

実施例 18 (9)

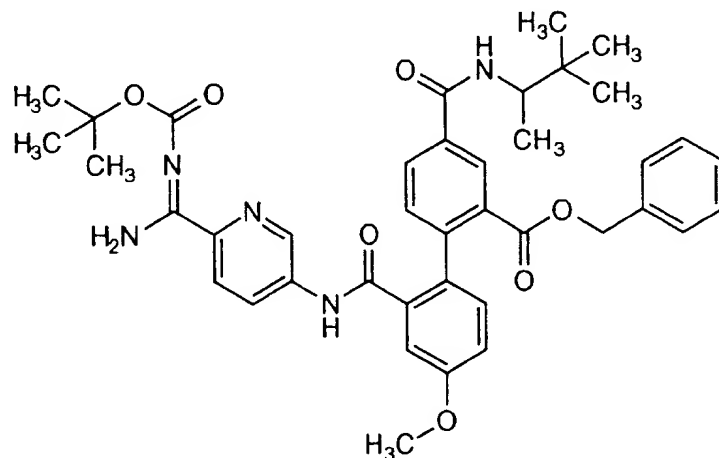
- 10 2' - (6 - (N²-tert-ブトキシカルボニルアミジノ)ピリジン-3-イルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ピフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(CDCl₃): δ 9.25(1H, brs), 8.69(1H, s), 8.28(1H, d, J=1.6Hz), 8.23(1H, d, 6.2Hz), 8.21(1H, s), 8.10(1H, brs), 7.81(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.70-7.71(2H, m), 7.58-7.42(2H, m), 7.40-7.20(6H, m), 7.09-7.04(2H, m), 6.25(1H, t, J=5.8Hz), 5.29(1H, d, J=11.6Hz), 5.17(1H, d, J=11.6Hz), 3.26(2H, t, J=6.2Hz),
 5 1.88(1H, septet, J=6.2Hz), 1.54(9H, s), 0.96(6H, d, J=6.2Hz)。

実施例 18 (10)

2' - (6 - (N²-t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-3-イルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 - ((1, 2, 2-トリメチルプロ
 10 ピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1);
 NMR(CDCl₃): δ 9.3-9.2(1H, broad), 8.77and8.73(1H, s), 8.28-8.20(2H, m),
 8.20-8.08(1H, broad), 7.81-7.70(2H, m), 7.38-7.20(7H, m), 6.99-6.92(2H, m),
 15 5.91(1H, d, J=9.5Hz), 5.31-5.09(2H, m), 4.08(1H, dq, J=9.5Hz, 7.0Hz),
 3.90(3H, s), 1.55(9H, s), 1.14(3H, d, J=7.0Hz), 0.95(9H, s)。

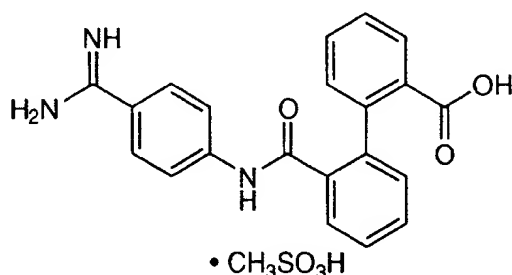
実施例 19 ~ 実施例 19 (182)

実施例 7 ~ 実施例 7 (83)、実施例 7 (86) ~ 実施例 7 (98)、実
 20 施例 8 ~ 実施例 8 (6)、実施例 9 ~ 実施例 9 (31)、実施例 12 ~ 実施

例 12 (3)、実施例 13、実施例 14～実施例 14 (2)、実施例 15～
 実施例 15 (1)、実施例 16、実施例 17～実施例 17 (5)、実施例 1
 7 (7)～実施例 17 (8)、実施例 18、実施例 18 (2)～実施例 18
 (3)、実施例 18 (7)、実施例 7 (99)～実施例 7 (113)、実施
 5 例 8 (7)、実施例 17 (9)、実施例 18 (8)～実施例 18 (9)、実
 施例 7 (114)～実施例 7 (115)、実施例 17 (10) および実施例
 18 (10) で製造した化合物を、実施例 4、実施例 2、実施例 11 または
 参考例 8 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

10 実施例 19

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン
 酸・メタンスルホン酸塩

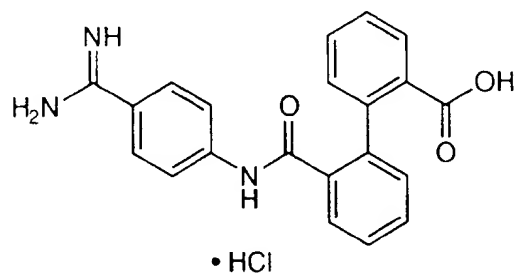


TLC: R_f 0.16 (クロロホルム:メタノール:水 = 8:2:0.2) ;

15 NMR(d₆-DMSO): δ 10.39(1H, s), 9.14(2H, s), 8.79(2H, s), 7.82(1H, dd,
 J=1.4, 7.6Hz), 7.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.64-7.69(3H, m), 7.48-7.56(3H, m),
 7.40(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.23-7.28(2H, m), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (1)

20 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン
 酸・塩酸塩



TLC: R_f 0.12 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

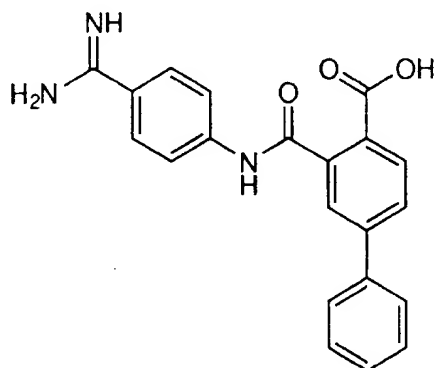
NMR (d₆-DMSO): δ 13.2-12.2(1H, broad), 10.46(1H, s), 9.32(2H, s),

9.16(2H, s), 7.84-7.77(3H, m), 7.72-7.64(3H, m), 7.60-7.37(4H, m), 7.28-

5 7.20(2H, m)。

実施例 19 (2)

3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ビフェニルカルボン酸



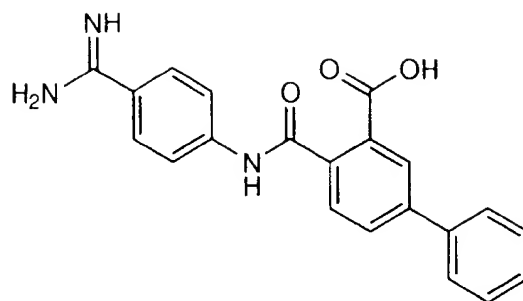
10 TLC: R_f 0.31 (酢酸エチル:酢酸:水=6:1:1) ;

NMR (d₆-DMSO + 1 drop of MeSO₃H): δ 10.90(1H, s), 9.20(2H, s),

9.02(2H, s), 8.04-7.64(9H, m), 7.60-7.38(3H, m)。

実施例 19 (3)

15 4-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-ビフェニルカルボン酸



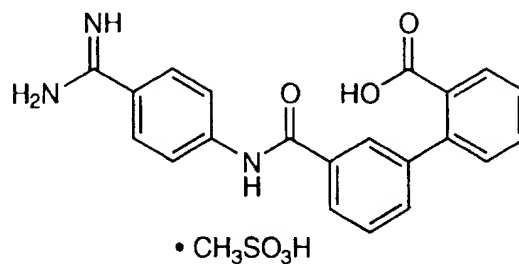
TLC: R_f 0.35 (酢酸エチル:酢酸:水 = 6:1:1) ;

NMR (d₆-DMSO + 1 drop of MeSO₃H): δ 11.59(1H, s), 10.05(2H, s), 9.05(2H, s), 8.10(1H, d, J=2Hz), 8.00-7.62(8H, m), 7.58-7.38(3H, m)。

5

実施例 19 (4)

3' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

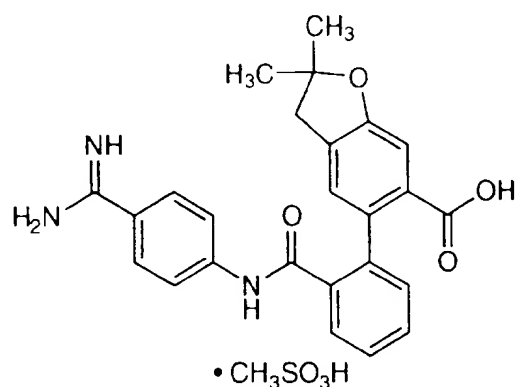


10 TLC: R_f 0.25 (酢酸エチル:酢酸:水 = 6:1:0.5) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.7(1H, broad), 10.71(1H, s), 9.23(2H, s), 8.96(2H, s), 8.06-7.96(4H, m), 7.90-7.78(3H, m), 7.68-7.43(5H, m), 2.36(3H, s)。

実施例 19 (5)

15 2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-5-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-6-ベンゾフランカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.3(1H, broad), 10.28(1H, s), 9.16(2H, s),

8.90(2H, s), 7.75(2H, d, J=9Hz), 7.66(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, dd, J=7Hz, 2Hz),

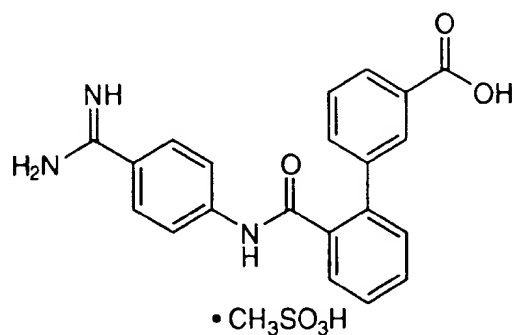
5 7.57-7.41(2H, m), 7.22(1H, dd, J=7Hz, 2Hz), 7.05(1H, s), 7.04(1H, s),

3.00(2H, s), 2.36(3H, s), 1.40(6H, s)。

実施例 19 (6)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ビフェニルカルボン

10 酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

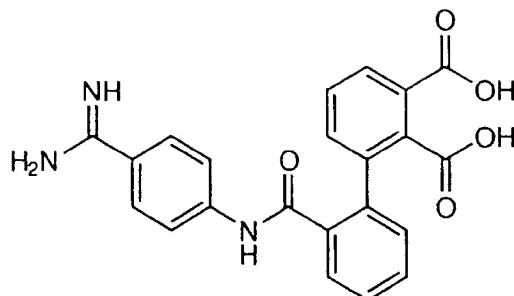
NMR (d₆-DMSO): δ 13.3-12.7(1H, broad), 10.71(1H, s), 9.19(2H, s),

8.98(2H, s), 8.03(1H, s), 7.88(1H, d, J=8Hz), 7.80-7.43(10H, m), 2.38(3H, s)。

15

実施例 19 (7)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 3-ビフェニルジカルボン酸

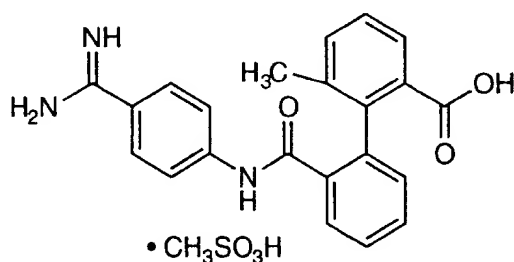


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=6:4:1);

5 NMR (d₆-DMSO): δ 14.0-12.0(1H, broad), 10.81(1H, brs), 9.24(2H, brs), 8.20(2H, brs), 7.84-7.24(11H, m)。

実施例 19 (8)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

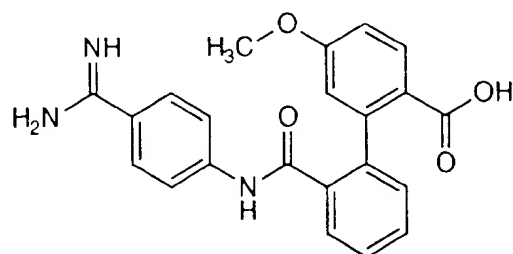


TLC: R_f 0.12 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

15 NMR (d₆-DMSO): δ 13.2-12.2(1H, broad), 10.42(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.91(2H, brs), 7.75-7.50(8H, m), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, t, J=8Hz), 7.10(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 2.35(3H, s), 1.92(3H, s)。

実施例 19 (9)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



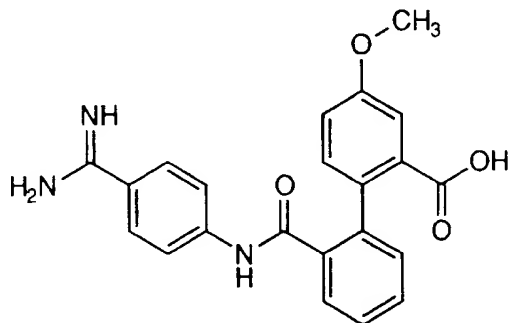
• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.40(1H, s), 9.15(2H, s), 8.82(2H, s), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz),
 5 7.44-7.58(2H, m), 7.26(1H, d, J=7.8Hz), 6.92(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 6.75(1H, d, J=2.2Hz), 3.76(3H, s), 2.36(3H, s)。

実施例 19 (10)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 2 - ビフェ
 10 ニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



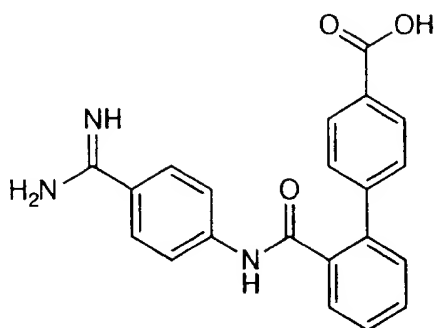
• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.38(1H, s), 9.16(2H, s), 8.87(2H, s), 7.75(2H, d, J=9.0Hz), 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, t, J=8.0Hz),
 15 7.48(1H, t, J=8.0Hz), 7.32(1H, d, J=2.2Hz), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.6Hz), 7.08(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 3.79(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (11)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ビフェニルカルボン
酸・メタンスルホン酸塩

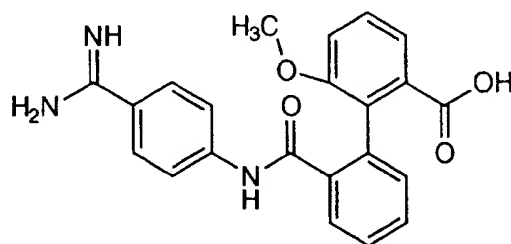


• CH₃SO₃H

- 5 TLC : R_f 0.12 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR(d₆-DMSO) : δ 12.97(1H, brs), 10.73(1H, s), 9.18(2H, brs), 8.95(2H, brs), 7.91(2H, d, J=8.5Hz), 7.80-7.50(10H, m), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (12)

- 10 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 2 - ビフェ
ニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

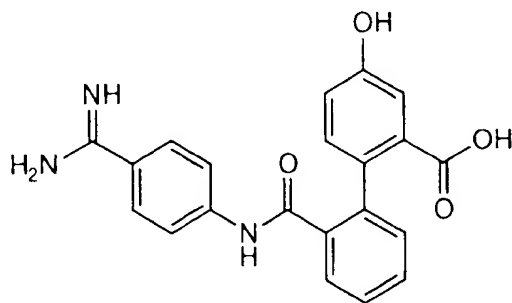


• CH₃SO₃H

- TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
NMR(d₆-DMSO) : δ 10.34(1H, s), 9.15(2H, s), 8.83(2H, s), 7.73(4H, s),
15 7.67(1H, m), 7.45-7.54(2H, m), 7.36-7.38(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 3.56(3H, s),
2.34(3H, s)。

実施例 19 (13)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

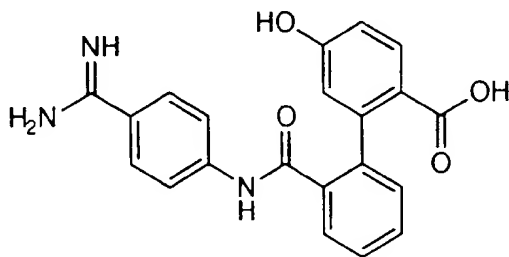


• CH₃SO₃H

- 5 TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.25(1H, s), 9.76(1H, s), 9.15(2H, s), 8.82(2H, s),
 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.66(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz),
 7.50(1H, dt, J=2.0, 7.6Hz), 7.45(1H, dt, J=2.0, 7.6Hz), 7.21(1H, dd, J=2.0,
 7.6Hz), 7.19(1H, d, J=2.4Hz), 7.03(1H, d, J=8.2Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.2Hz),
 10 2.35(3H, s)。

実施例 19 (14)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



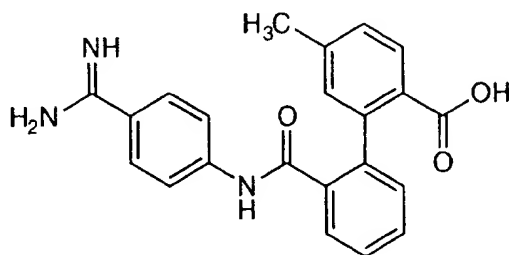
• CH₃SO₃H

- 15 TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.34(1H, s), 10.16(1H, s), 9.14(2H, s), 8.78(2H, s),

7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, dd, J=2.4, 7.2Hz), 7.47-7.53(2H, m), 7.20(1H, dd, J=2.4, 7.2Hz), 6.75(1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 6.56(1H, d, J=2.4Hz), 2.34(3H, s)。

5 実施例 19 (15)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-メチル-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



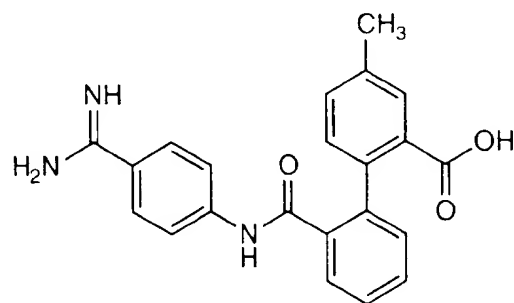
• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.15 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

10 NMR(d₆-DMSO): δ 10.37(1H, s), 9.13(2H, brs), 8.80(2H, brs), 7.72(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(2H, d, J=8.0Hz), 7.70-7.60(2H, m), 7.50(1H, dt, J=1.5, 8.0Hz), 7.45(1H, dt, J=1.5, 8.0Hz), 7.20(1H, dd, J=2.0, 7.5Hz), 7.16(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.01(1H, s), 5.00-3.60(1H, m), 2.29(3H, s), 2.27(3H, s)。

15 実施例 19 (16)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-メチル-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



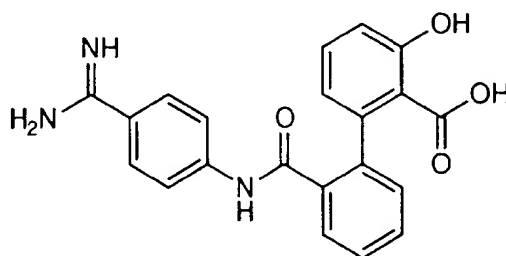
• CH₃SO₃H

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.42(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.81(2H, brs), 7.70(2H, d, J=8.0Hz), 7.65(2H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.60(1H, m), 7.61(1H, s), 7.50(1H, brt, J=8.0Hz), 7.45(1H, brt, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=7.5Hz), 7.20(1H, d, J=7.5Hz), 7.10(1H, d, J=8.0Hz), 4.20-3.50(1H, m), 2.31(6H, s)。

実施例 19 (17)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ヒドロキシ-2-フェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



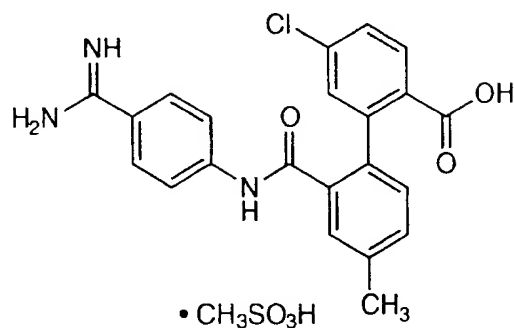
• CH₃SO₃H

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.36(1H, s), 9.16(2H, s), 8.81(2H, s), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.65(3H, m), 7.19-7.30(2H, m), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 6.61(1H, d, J=7.0Hz), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (18)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メチル-5-クロロ
- 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

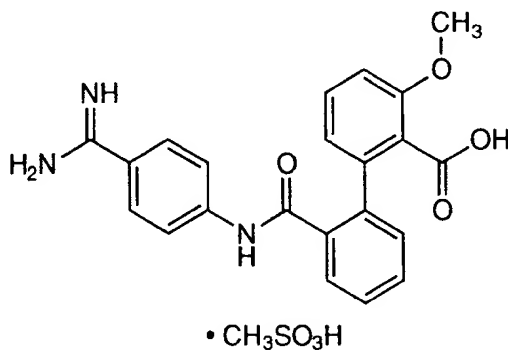


TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:酢酸=4:1:0.1);

5 NMR (d₆-DMSO): δ 13.2-12.0(1H, br), 10.50(1H, s), 9.17(2H, s), 8.85(2H, s), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(4H, s), 7.5-7.3(3H, m), 7.26(1H, d, J=1.8Hz), 7.18(1H, d, J=7.8Hz), 2.44(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (19)

10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

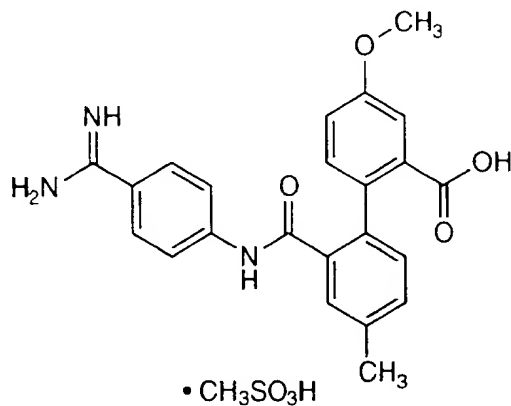


TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3);

15 NMR (d₆-DMSO): δ 10.32(1H, br.s), 9.16(2H, s), 8.85(2H, s), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, m), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.57(2H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 6.79(1H, d, J=7.6Hz), 3.83(3H, s), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (20)

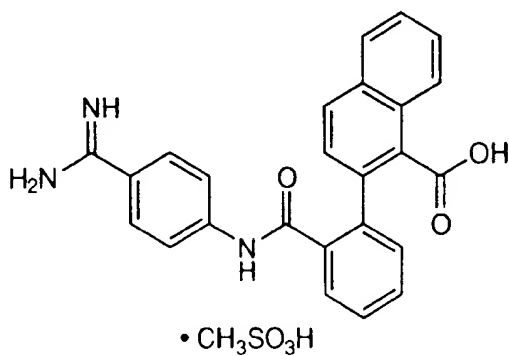
2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 5 TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 0.1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.4-12.0(1H, br), 10.36(1H, s), 9.14(2H, s),
 8.83(2H, s), 7.7-7.6(3H, m), 7.44(1H, s), 7.4-7.2(2H, m), 7.2-7.0(4H, m),
 3.78(3H, s), 2.42(3H, s), 2.37(3H, s)。

10 実施例 19 (21)

2 - (2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) フェニル) - 1 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

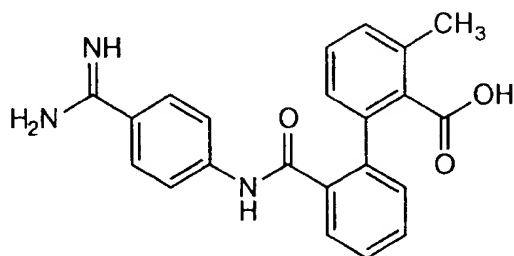


- TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.50(1H, br.s), 9.12(2H, s), 8.83(2H, s), 7.93-8.00(3H,

m), 7.58-7.79(9H, m), 7.42(1H, m), 7.37(1H, d, J=8.4Hz), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (22)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-メチル-2-ビフェニ
5 ルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 4:1:0.1) ;

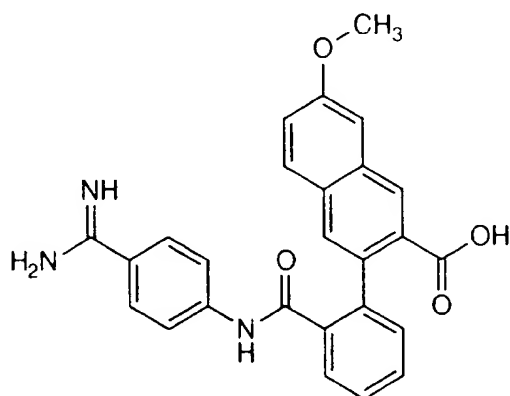
NMR (d₆-DMSO): δ 13.7-12.7(1H, br), 10.29(1H, s), 9.16(2H, s),

8.83(2H, s), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.8-7.6(1H, m), 7.6-

10 7.5(2H, m), 7.4-7.2(1H, m), 7.25(2H, d, J=7Hz), 7.03(1H, dd, J=7.4, 2Hz),
2.37(3H, s), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (23)

3 - (2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 7-メトキ
15 シー 2-ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

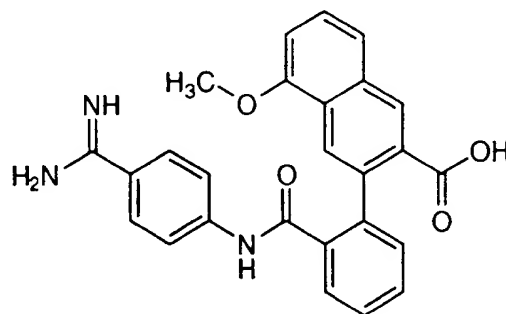
TLC: R_f 0.61 (酢酸エチル:酢酸:水 = 3:1:0.5) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.84(1H, br.s), 10.40(1H, s), 9.09(2H, br.s), 8.78(2H, br.s), 8.35(1H, s), 7.84(1H, d, J=9.4Hz), 7.7-7.4(9H, m), 7.34(1H, dd, J=7.2,

5 1.4Hz), 7.26(1H, dd, J=9.4, 2.4Hz), 3.87(3H, s), 2.32(3H, s)。

実施例 19 (24)

3-(2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)フェニル)-5-メトキシ-2-ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

10

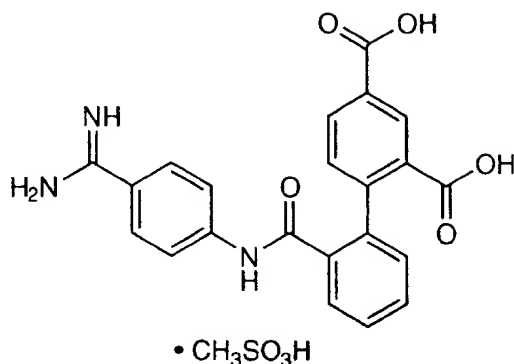
TLC: R_f 0.29 (クロロホルム:メタノール:水 = 10:3:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.88(1H, br.s), 10.49(1H, s), 9.10(2H, br.s), 8.79(2H, br.s), 8.40(1H, s), 7.94(1H, s), 7.8-7.4(9H, m), 7.34(1H, dd, J=2.0, 6.8Hz), 7.07(1H, d, J=7.4Hz), 3.91(3H, s), 2.32(3H, s)。

15

実施例 19 (25)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 4-ビフェニルジカルボン酸・メタンスルホン酸塩

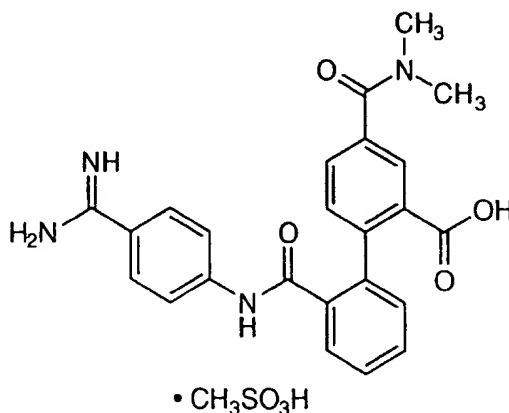


- 5 TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.02(1H, br.s), 10.54(1H, s), 9.16(2H, s), 8.89(2H, s),
 8.38(1H, d, J=2.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 7.74(4H, s), 7.73(1H, dd,
 J=2.6, 7.8Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.37(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=2.6,
 7.8Hz), 2.38(3H, s)。

10

実施例 19 (26)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ジメチルカルバモイル
 - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

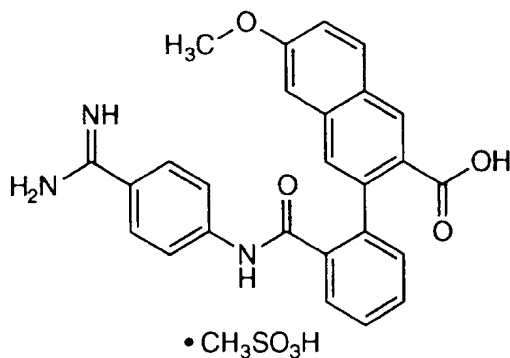


- 15 TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.43(1H, s), 9.16(2H, s), 8.88(2H, s), 7.67-7.80(6H, m), 7.52-7.59(3H, m), 7.31(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 2.98(3H, br.s), 2.85(3H, br.s), 2.37(3H, s)。

5 実施例 19 (27)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 6 - メトキシ - 2 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

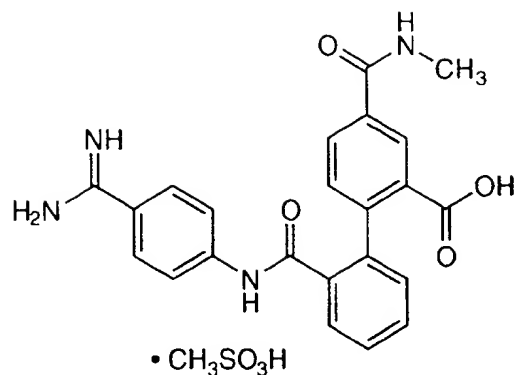


TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

10 NMR(d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, br), 11.5-10.5(1H, br), 9.05(2H, br.s), 8.85(2H, br.s), 8.29(1H, s), 7.93(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.7-7.5(5H, m), 7.6-7.4(3H, m), 7.4-7.1(3H, m), 3.84(3H, s), 2.30(3H, s)。

実施例 19 (28)

15 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

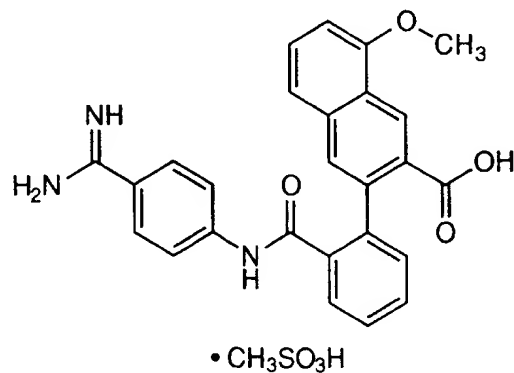


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.49(1H, s), 9.16(2H, s), 8.89(2H, s), 8.62(1H, br.q, J=4.6Hz), 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.70(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 7.52-7.58(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.2Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 2.79(3H, br.d, J=4.6Hz), 2.39(3H, s)。

実施例 19 (29)

10 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-メトキシ-2-ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

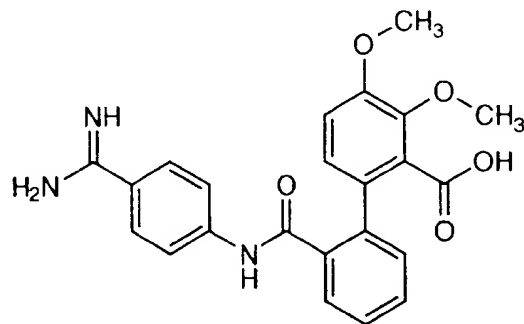


TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.76(1H, br.s), 10.45(1H, s), 9.09(2H, br.s), 8.80(2H, br.s), 8.68(1H, s), 7.8-7.5(10H, m), 7.35(1H, m), 7.04(1H, m), 4.00(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (30)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3, 4 - ジメトキシ - 2 -
 ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

5

TLC: R_f 0.16 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 13.7-13.2(1H, broad), 10.30(1H, s), 9.16(2H, brs),

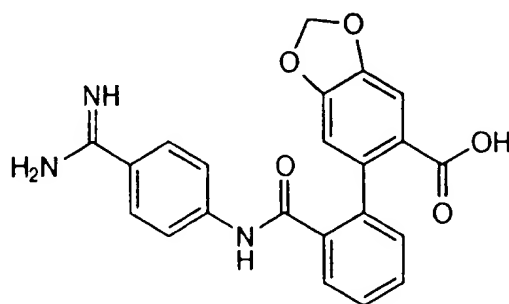
8.89(2H, brs), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.69-7.62(3H, m), 7.58-7.46(2H, m), 7.33-

7.27(1H, m), 7.07(1H, d, J=8.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.5Hz), 3.79(3H, s),

10 3.77(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (31)

6 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 1, 2 - メ
 チレンジオキシベンゼン - 5 - カルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

15

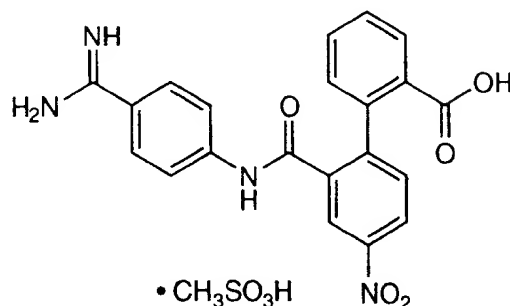
TLC: R_f 0.22 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

N M R (d_6 -DMSO) : δ 12.8-12.2(1H, broad), 10.39(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.88(2H, brs), 7.76(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.70(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.65-7.60(1H, m), 7.56-7.42(2H, m), 7.30(1H, s), 7.24-7.19(1H, m), 6.75(1H, s), 6.10(2H, s), 2.34(3H, s)。

5

実施例 19 (32)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ニトロ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

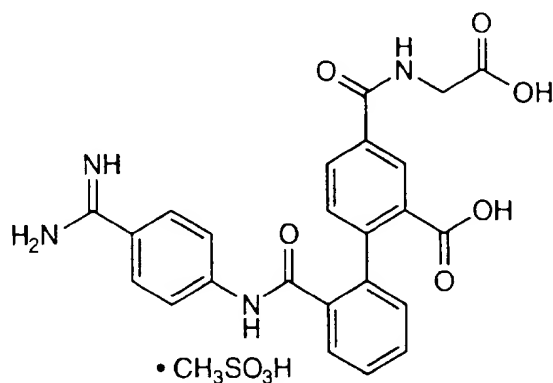


- 10 T L C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 N M R (d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.5(1H, broad), 10.77(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.88(2H, brs), 8.49(1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.39(1H, dd, $J=8.5$ Hz, 2.5Hz), 7.91(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.5Hz), 7.76(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.69(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.59(1H, td, $J=8.0$ Hz, 1.5Hz), 7.58(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.48(1H, d, $J=8.0$ Hz, 1.5Hz), 7.28(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.5Hz), 2.34(3H, s)。
- 15

実施例 19 (33)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((カルボキシメチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

20



TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=6:4:1) ;

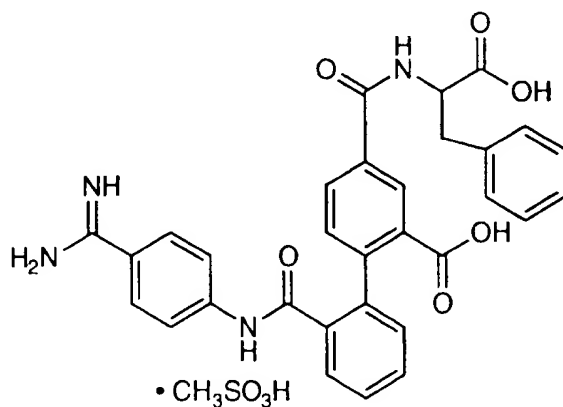
NMR(d_6 -DMSO): δ 10.54(1H, s), 9.22(2H, s), 9.07(1H, br.t, J=5.6Hz),

9.01(2H, s), 8.35(1H, d, J=1.2Hz), 8.01(1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 7.70-7.75(5H, m),

5 7.50-7.62(2H, m), 7.36(1H, d, J=7.6Hz), 7.30(1H, d, J=7.6Hz), 3.94(2H, d, J=5.6Hz), 2.42(3H, s)。

実施例 19 (34)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-カルボキシ-
10 2-フェニルエチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタ
スルホン酸塩



TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.53(1H, s), 9.17(2H, s), 8.95(1H, d, J=5.0Hz),

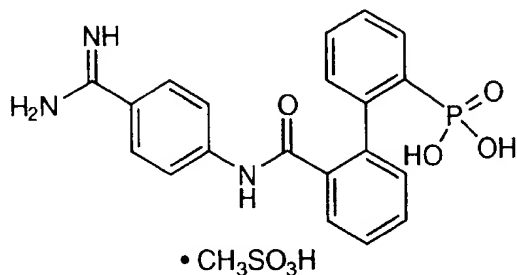
15 8.92(2H, s), 8.28(1H, d, J=1.6Hz), 7.92(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.69-7.74(5H, m),

7.53-7.58(2H, m), 7.17-7.35(7H, m), 4.64(1H, m), 3.01-3.26(2H, m), 2.39(3H, s)。

実施例 19 (35)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルホスホン

5 酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

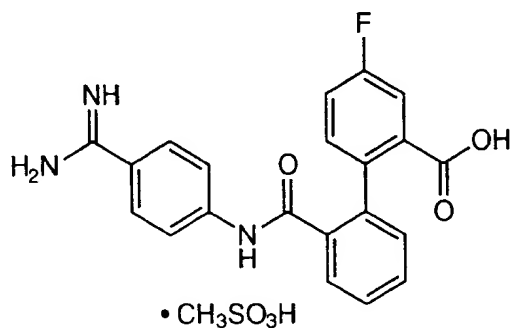
NMR (d₆-DMSO) : δ 11.37(1H, s), 9.10(2H, brs), 8.85(2H, brs), 7.87-

7.74(1H, m), 7.65(2H, d, J=9.0Hz), 7.59(2H, d, J=9.0Hz), 7.60-7.30(5H, m),

10 7.26(1H, dd, J=6.0Hz, 3.0Hz), 7.05-6.97(1H, m), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (36)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - フルオロ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



15

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

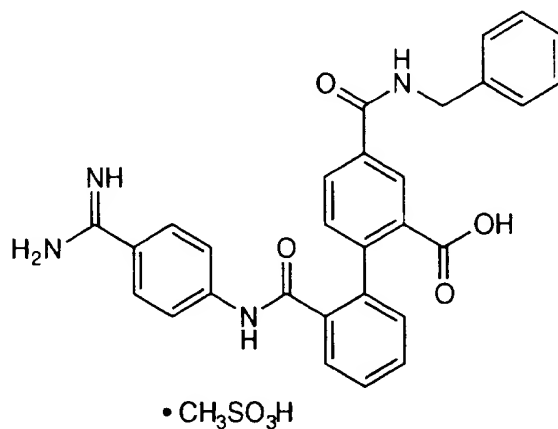
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.45(1H, s), 9.16(2H, s), 8.84(2H, s), 7.73(4H, s),

7.67(1H, dd, J=2.6, 8.0Hz), 7.50-7.61(3H, m), 7.39(1H, dt, J=2.6, 8.0Hz), 7.25-

7.32(2H, m), 2.36(3H, s)。

実施例 19 (37)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ベンジルカルバモイル
5 - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

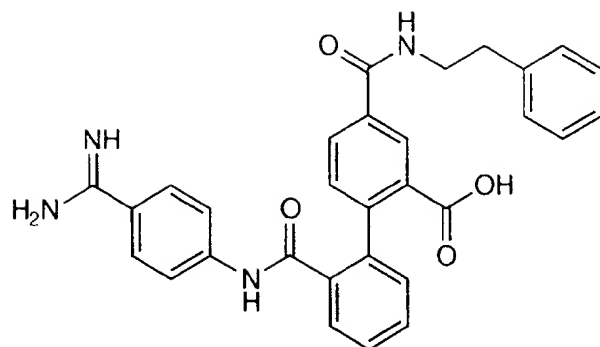


TLC: R_f 0.70 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.54(1H, s), 9.26(1H, br.t, J=5.8Hz), 9.17(2H, s),
8.90(2H, s), 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 8.03(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.74(4H, s),
10 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.53-7.59(2H, m), 7.24-7.37(7H, m), 4.48(2H, d,
J=5.8Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (38)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-フェネチルカルバモイ
15 ルー 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.52(1H, s), 9.15(2H, s), 8.83(2H, s), 8.77(1H, br.t,

J=5.8Hz), 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.95(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.73(4H, s),

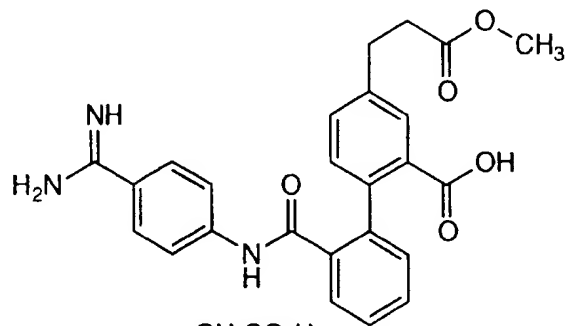
5 7.70(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.52-7.59(2H, m), 7.19-7.35(7H, m), 3.50(2H, m),

2.85(2H, t, J=7.0Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (39)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (2-メトキシカルボ

10 ニルエチル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.5(1H, br), 10.41(1H, s), 9.14(2H, s),

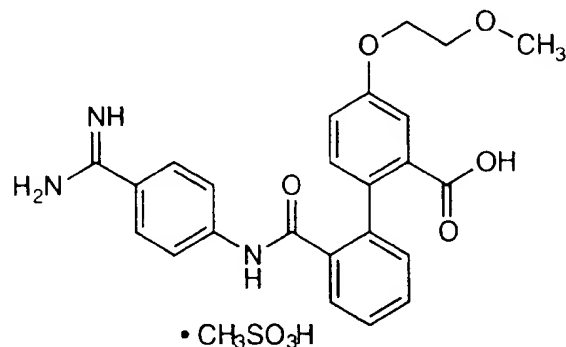
8.82(2H, s), 7.8-7.6(6H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.38-7.34(1H, m), 7.25-7.21(1H, m),

15 7.14(1H, d, J=7.8Hz), 3.56(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.8Hz), 2.64(2H, t, J=6.8Hz),

2.34(3H, s)。

実施例 19 (40)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2-メトキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



5

TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 13.8-12.5(1H, br), 10.37(1H, s), 9.13(2H, br.s),

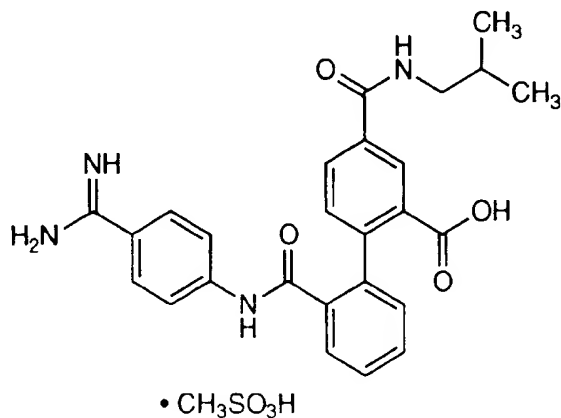
8.79(2H, br.s), 7.80-7.55(5H, m), 7.55-7.40(2H, s), 7.30(1H, d, J=2.4Hz), 7.80-

7.00(3H, m), 4.11(2H, t, J=4.4Hz), 3.64(2H, t, J=4.4Hz), 3.28(3H, s), 2.31(3H,

10 s)。

実施例 19 (41)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



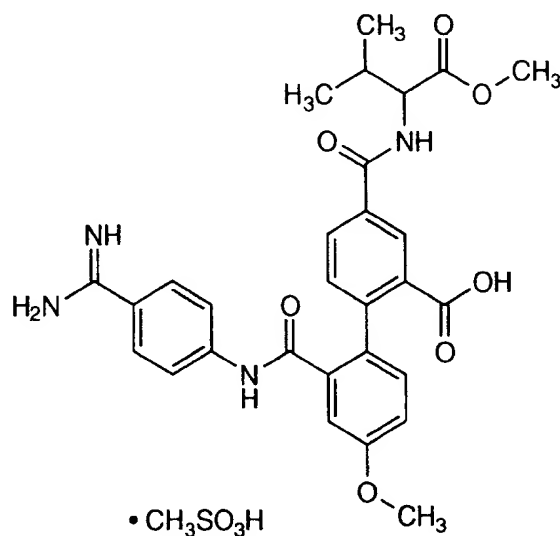
15

T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

N M R (d_6 -DMSO) : δ 10.53(1H, s), 9.15(2H, s), 8.85(2H, s), 8.65(1H, br.t, J=6.8Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.74(4H, s), 7.70(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.52-7.59(2H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 3.09(2H, br.t, J=6.8Hz), 2.35(3H, s), 1.85(1H, m), 0.89(6H, d, J=6.8Hz)。

実施例 19 (42)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 -
10 ((1-メトキシカルボニル - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2 -
ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

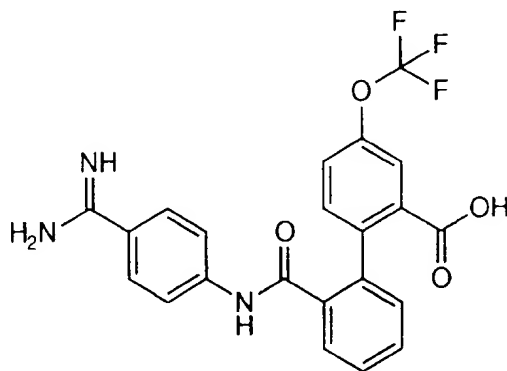


T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

N M R (d_6 -DMSO) : δ 10.53(1H, s), 9.14(2H, s), 8.82(1H, d, J=7.8Hz), 8.77(2H, s), 8.31(1H, d, J=1.6Hz), 7.99(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.74(4H, s), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, m), 7.13-7.19(2H, m), 4.31(1H, t, J=7.8Hz), 3.89(3H, s), 3.66(3H, s), 2.32(3H, s), 2.18(1H, m), 0.98(3H, d, J=6.6Hz), 0.94(3H, d, J=6.6Hz)。

実施例 19 (43)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - トリフルオロメトキシ
 - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

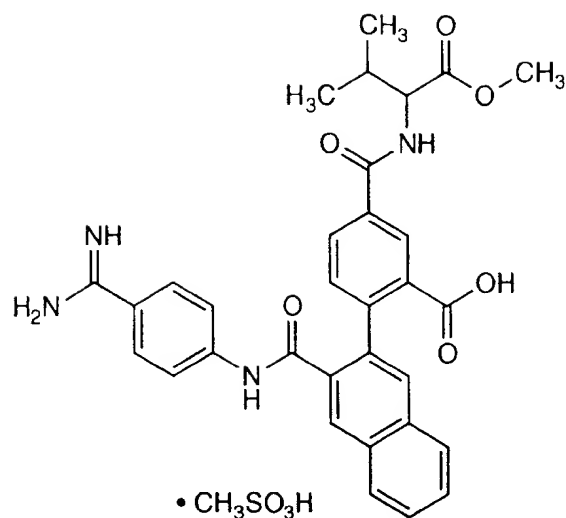
5

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.84(2H, brs), 7.74-7.69(6H, m), 7.59-7.53(3H, m), 7.38(1H, d, J=8.4Hz), 7.33-7.28(1H, m), 2.37(3H, s)。

10 実施例 19 (44)

2 - (3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
 - 5 - ((1 - メトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル)
 安息香酸・メタンスルホン酸塩

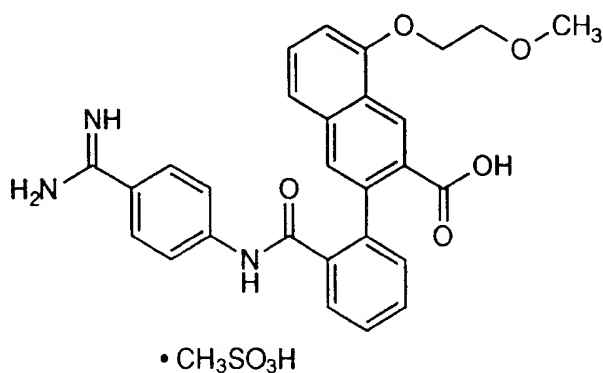


TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.78(1H, s), 9.18(2H, s), 8.89(1H, d, J=7.6Hz),
 8.87(2H, s), 8.40(1H, d, J=1.8Hz), 8.33(1H, s), 8.01-8.14(3H, m), 7.74-7.85(5H,
 5 m), 7.64-7.69(2H, m), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 4.34(1H, t, J=7.6Hz), 3.68(3H, s),
 2.35(3H, s), 2.23(1H, m), 1.00(3H, d, J=7.0Hz), 0.96(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 19 (45)

3 - (2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) フェニル) - 8 - (2 -
 10 メトキシエトキシ) - 2 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



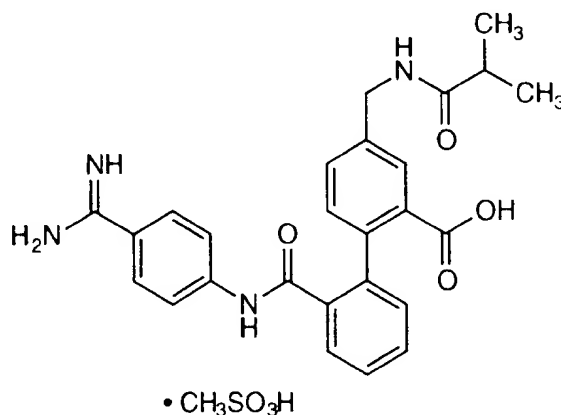
TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.1-12.0(1H, br), 10.44(1H, s), 9.09(2H, brs), 8.80(2H,

brs), 8.67(1H, s), 7.70(1H, s), 7.67(4H, like s), 7.7-7.4(5H, m), 7.36(1H, brd, J=7.8Hz), 7.05(1H, brd, J=5.4Hz), 4.4-4.2(2H, m), 3.9-3.7(2H, m), 3.36(3H, s), 2.32(3H, s)。

5 実施例 19 (46)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((イソプロピルカルボニル) アミノメチル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

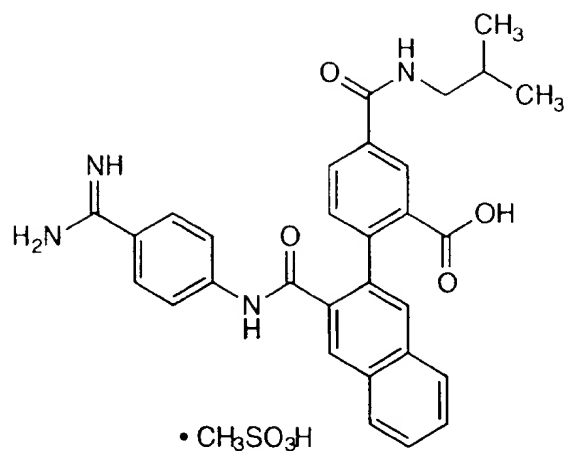


TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

- 10 NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.87(2H, brs), 8.35(1H, t, J=6.6Hz), 7.78-7.64(6H, m), 7.55-7.48(2H, m), 7.36(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.24-7.16(2H, m), 4.30(2H, d, J=6.0Hz), 2.52-2.41(1H, m), 2.36(3H, s), 1.04(6H, d, J=7.0Hz)。

15 実施例 19 (47)

2 - (3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン-2-イル) - 5 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

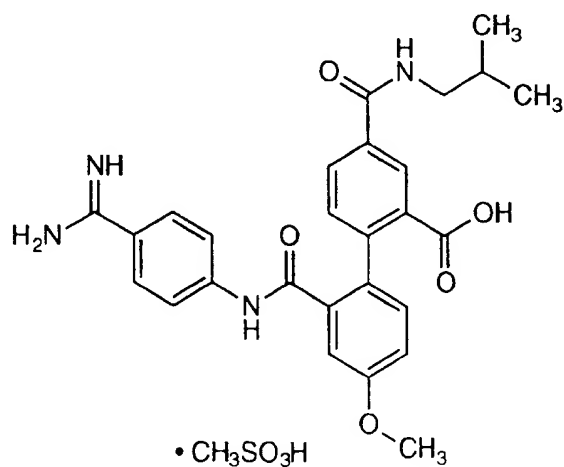


TLC: R_f 0.74 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.76(1H, s), 9.18(2H, s), 8.86-8.93(3H, m), 8.68(1H, br.t, J=6.6Hz), 8.36(1H, s), 8.32(1H, s), 8.00-8.14(3H, m), 7.79(4H, s), 7.63-7.68(2H, m), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 3.11(2H, br.t, J=6.6Hz), 2.36(3H, s), 1.88(1H, m), 0.91(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 19 (48)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 -
10 ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メ
タンスルホン酸塩

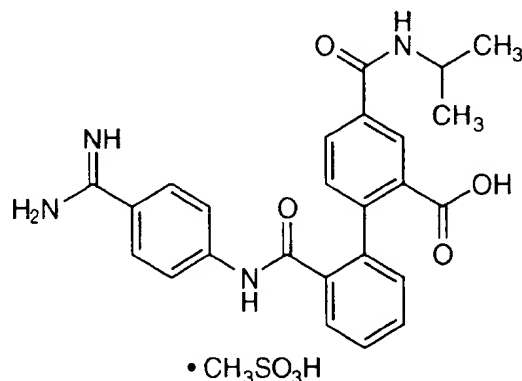


TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.51(1H, s), 9.14(2H, s), 8.83(2H, s), 8.63(1H, br.t, J=6.6Hz), 8.28(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.74(4H, s), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=2.0Hz), 7.21(1H, d, J=8.0Hz), 7.14(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 3.89(3H, s), 3.09(2H, t, J=6.6Hz), 2.35(3H, s), 1.85(1H, m), 0.89(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 19 (49)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4-イソプロピルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

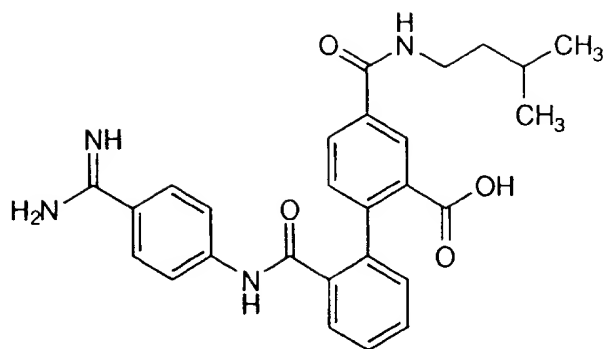


TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.86(2H, brs), 8.43(1H, d, J=7.6Hz), 8.30(1H, d, J=1.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.73-7.68(5H, m), 7.59-7.52(2H, m), 7.34-7.25(2H, m), 4.20-4.02(1H, m), 2.34(3H, s), 1.17(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 19 (50)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4-((3-メチルブチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.83(2H, brs), 8.61(1H, t,

J=6.0Hz), 8.30(1H, d, J=1.6Hz), 7.96(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.73-7.68(5H, m),

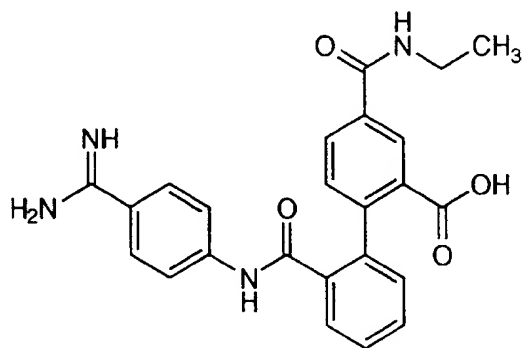
5 7.62-7.53(2H, m), 7.35-7.26(2H, m), 3.34-3.24(2H, m), 2.37(3H, s), 1.69-

1.53(1H, m), 1.48-1.37(2H, m), 0.90(6H, d, J=6.2Hz)。

実施例 19 (51)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-エチルカルバモイル-

10 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.10 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.86(2H, brs), 8.66(1H, t,

J=5.4Hz), 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.73-7.68(5H, m),

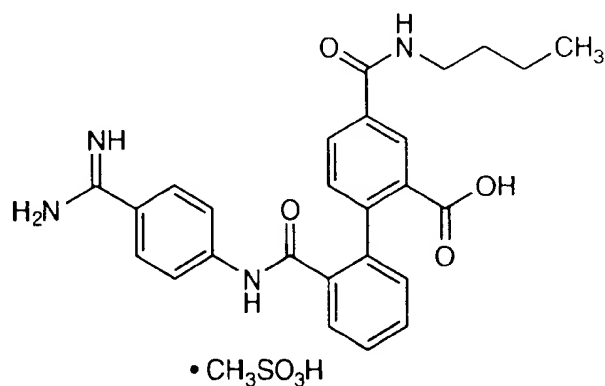
15 7.59-7.52(2H, m), 7.35-7.26(2H, m), 3.36-3.23(2H, m), 2.36(3H, s), 1.13(3H, t,

J=7.0Hz)。

実施例 19 (52)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ブチルカルバモイル -

5 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.85(2H, brs), 8.63(1H, t,

J=5.4Hz), 8.30(1H, d, J=1.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.73-7.68(5H, m),

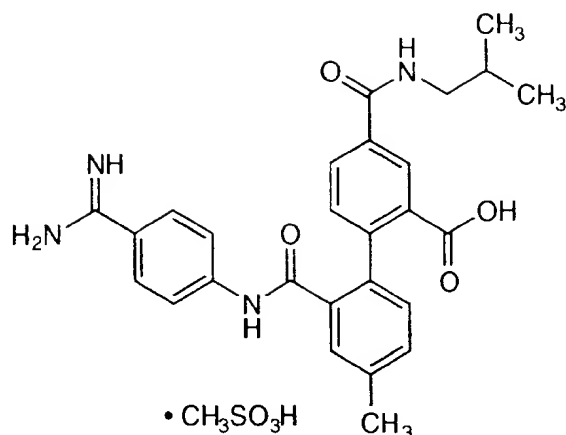
10 7.58-7.53(2H, m), 7.35-7.26(2H, m), 3.32-3.22(2H, m), 1.55-1.24(4H, m),

2.36(3H, s), 0.90(3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 19 (53)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メチル-4-((2

15 -メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

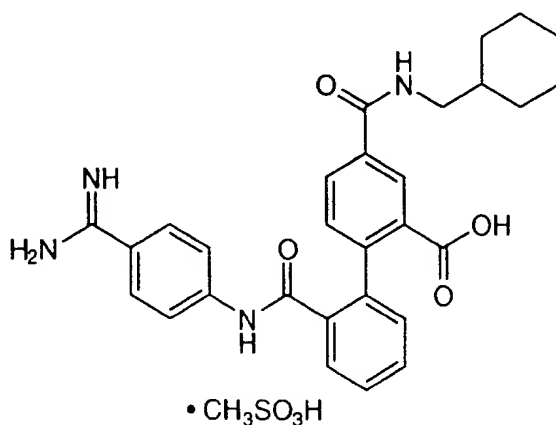


TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.51(1H, s), 9.15(2H, br.s), 8.83(2H, br.s), 8.63(1H, t, J=6.2Hz), 8.29(1H, d, J=1.8Hz), 7.95(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.73(4H, s),
 5 7.51(1H, s), 7.38(1H, d, J=8.0Hz), 7.29(1H, d, J=8.0Hz), 7.16(1H, d, J=8.0Hz),
 3.09(2H, t, J=6.2Hz), 2.45(3H, s), 2.36(3H, s), 1.86(1H, m), 0.89(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 19 (54)

- 10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロヘキシルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



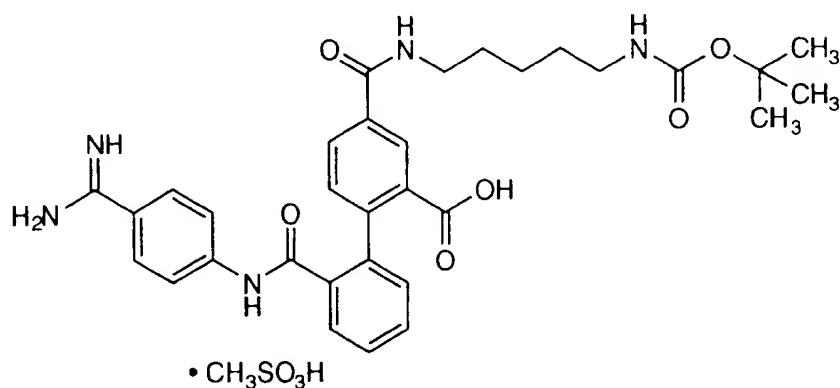
TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.87(2H, brs), 8.60(1H, t,

$J=5.4\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.97(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.74-7.69(5H, m), 7.62-7.50(2H, m), 7.34-7.26(2H, m), 3.11(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.36(3H, s), 1.80-1.40(6H, m), 1.30-0.75(5H, m)。

5 実施例 19 (55)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ペンチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

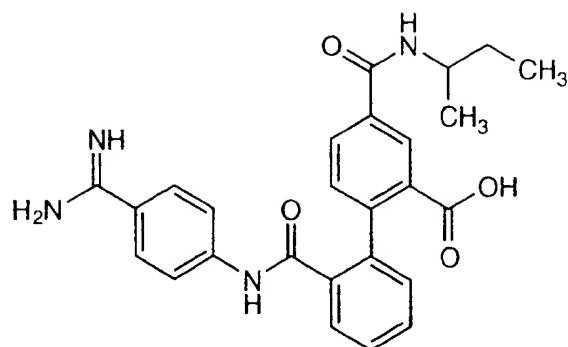


- 10 TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 10.5(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.17(2H, brs), 8.86(2H, m), 8.65(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 8.30(1H, s), 8.00-7.95(1H, m), 7.74-7.60(4H, m), 7.60-7.50(2H, m), 7.35-7.25(2H, m), 6.75(1H, brs), 3.40-3.20(2H, m), 3.00-2.70(2H, m), 2.34(3H, s), 1.60-1.20(6H, m), 1.36(9H, s)。

15

実施例 19 (56)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 10.5(1H, s), 9.18(2H, brs), 8.89(2H, brs), 8.36(1H, d,

J=8.2Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.98(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.74-7.69(4H, m),

5 7.59-7.52(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.26(1H, m), 4.10-3.90(1H, m),

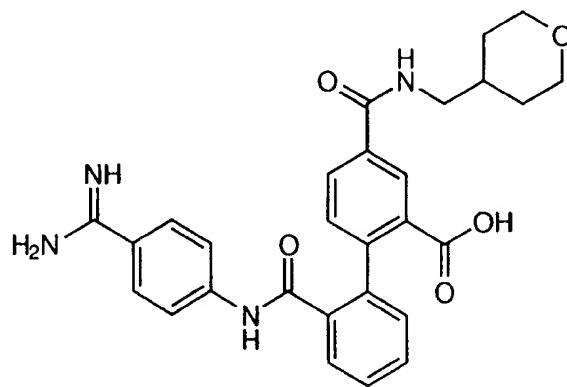
2.37(3H, s), 1.56-1.48(2H, m), 1.14(3H, d, J=6.6Hz), 0.87(3H, t, J=7.4Hz)。

実施例 19 (57)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((テトラヒドロピラ

10 ン - 4 - イルメチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタン

スルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 13.3-12.5(1H, broad), 10.54(1H, s), 9.19(2H, s),

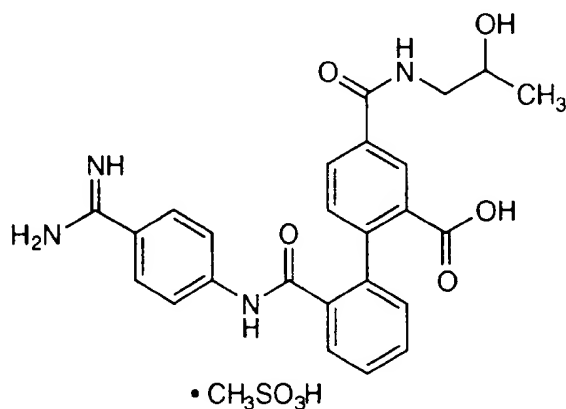
15 8.95(2H, s), 8.69(1H, brt, J=6.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, dd, J=8.0Hz,

2.0Hz), 7.73(4H, s), 7.70(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.62-7.47(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.24(1H, m), 3.83(2H, dd, J=11Hz, 2.5Hz), 3.25(2H, brt, J=11Hz), 3.15(2H, brt, J=6.0Hz), 2.34(3H, s), 1.90-1.65(1H, m), 1.58(2H, brd, J=13Hz), 1.30-1.06(2H, m)。

5

実施例 19 (58)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

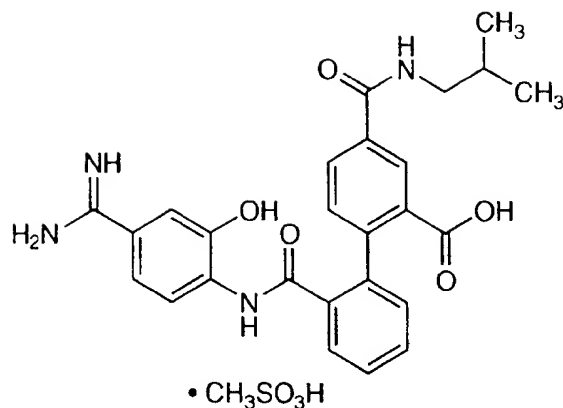


- 10 TLC: R_f 0.38 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.87(2H, brs), 8.61(1H, t, J=5.6Hz), 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 7.99(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.73-7.68(5H, m), 7.62-7.52(2H, m), 7.35-7.26(2H, m), 4.20-3.60(1H, brs), 3.90-3.70(1H, m), 3.22(2H, d, J=5.6Hz), 2.36(3H, s), 1.07(3H, d, J=6.2Hz)。

15

実施例 19 (59)

2' - (4-アミノ-2-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.6-13.0(1H, broad), 10.56(1H, s), 9.08(2H, brs),

8.91(1H, s), 8.81(2H, brs), 8.67(1H, brt, J=5.5Hz), 8.35(1H, d, J=2.0Hz),

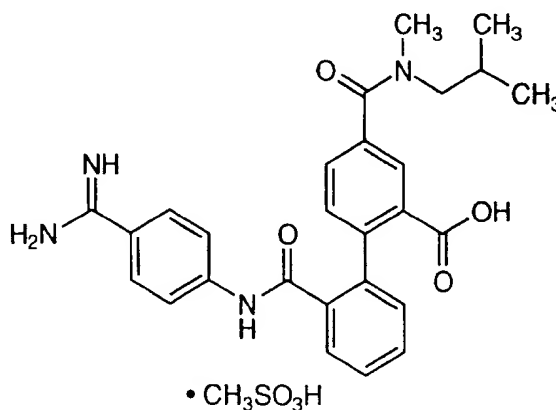
5 8.20(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.77-7.71(1H, m), 7.58-

7.48(2H, m), 7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.20-7.11(2H, m), 7.08(1H, d, J=2.0Hz),

3.06(2H, brt, J=6.0Hz), 2.33(3H, s), 1.93-1.73(1H, m), 0.87(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 19 (60)

- 10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (N-メチル-N-(2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

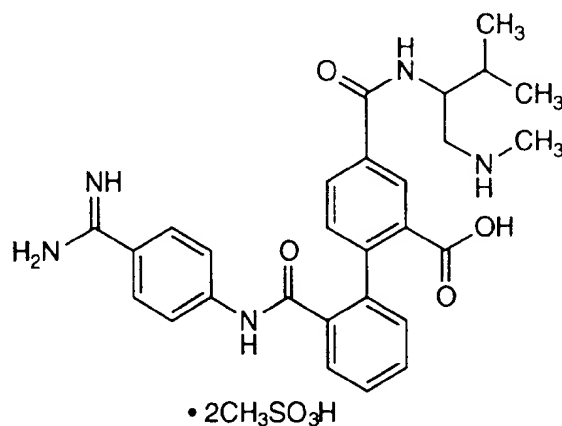


TLC : R_f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.5(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.91(2H, brs), 7.73-7.40(9H, m), 7.31(2H, d, $J=7.8$ Hz), 3.30-2.94(2H, m, rotamers), 2.94(3H, s, each of rotamers), 2.84(3H, s, each of rotamers), 2.39(3H, s, each of rotamers), 2.38(3H, s, each of rotamers), 0.91(6H, d, $J=6.6$ Hz, each of rotamers), 0.62(6H, m, each of rotamers)。

実施例 19 (61)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチル-1-(メチルアミノメチル) プロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボ
ン酸・2メタンスルホン酸塩

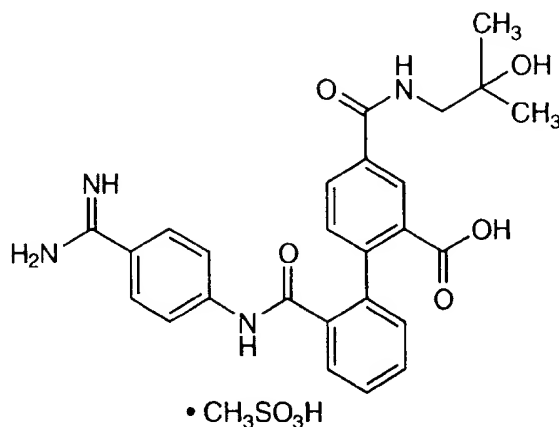


TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, br), 10.62(1H, s), 9.18(2H, br.s), 8.96(2H, br.s), 8.49(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.6-8.3(2H, br), 8.35(1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.03(1H, dd, $J=1.4, 8.0$ Hz), 7.8-7.6(1H, m), 7.75(4H, like s), 7.55(2H, m), 7.35(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.25(1H, dd, $J=1.4, 6.8$ Hz), 4.13(1H, m), 3.3-2.9(2H, br), 2.53(3H, br.t, $J=5.0$ Hz), 2.36(6H, s), 1.83(1H, m), 0.92(3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.88(3H, d, $J=6.4$ Hz)。

20 実施例 19 (62)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

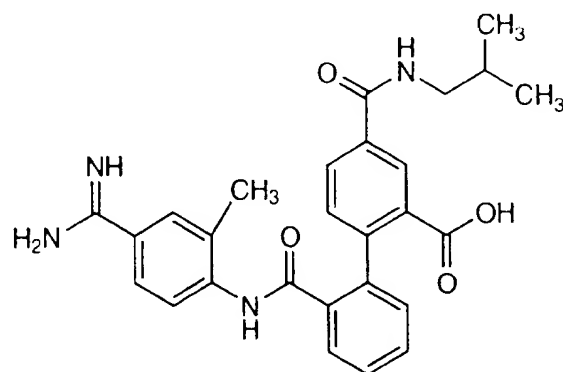


- 5 TLC: R_f 0.10 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.85(2H, brs), 8.47(1H, t, J=5.8Hz), 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 8.01(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.74-7.69(5H, m), 7.59-7.53(2H, m), 7.35-7.26(2H, m), 3.26(2H, d, J=5.8Hz), 2.35(3H, s), 1.11(6H, s)。

10

実施例 19 (63)

2' - (4-アミノ-2-メチルフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.5-12.6(1H, broad), 9.49(1H, s), 9.18(2H, brs),

8.94(2H, brs), 8.67(1H, brt, J=6.0Hz), 8.30(1H, d, J=1.5Hz), 7.99(1H, dd,

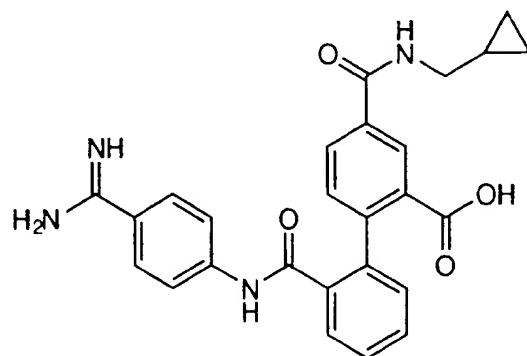
5 J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.75-7.70(1H, m), 7.62-7.50(5H, m), 7.36(1H, d, J=8.0Hz),

7.27-7.22(1H, m), 3.08(2H, brt, J=6.0Hz), 2.32(3H, s), 2.03(3H, s), 1.96-1.74(1H,

m), 0.87(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 19 (64)

- 10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロプロピルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

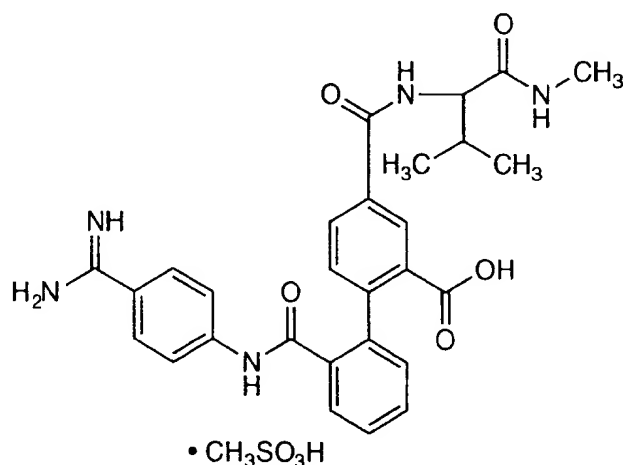
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.52(1H, s), 9.16(2H, s), 8.77(2H, s), 8.76(1H, br.t,

15 J=6.2Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.98(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.73(4H, s).

7.70(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.58(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 7.53(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 3.15(2H, t, J=6.2Hz), 2.35(3H, s), 1.04(1H, m), 0.40-0.48(2H, m), 0.19-0.27(2H, m)。

5 実施例 19 (65)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メチルカルバモイル - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

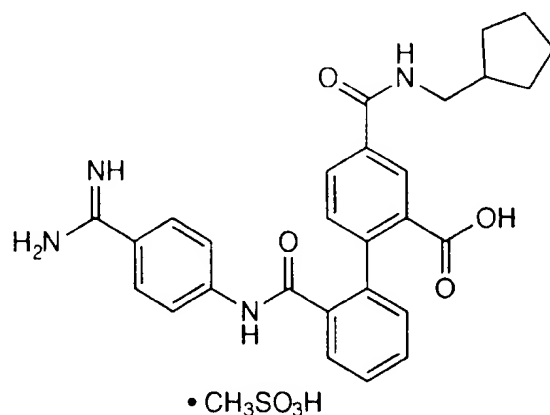


- 10 TLC : R_f 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 9.07(4H, brs), 8.37(1H, d, J=8.0Hz), 8.06(1H, s),
 7.98(1H, d, J=4.6Hz), 7.74-7.57(6H, m), 7.48-7.44(2H, m), 7.07-7.02(1H, m),
 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 4.15(1H, t, J=8.2Hz), 2.56(3H, d, J=4.4Hz),
 2.32(3H, s) 2.15-1.98(1H, m), 0.88-0.83(6H, m)。

15

実施例 19 (66)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロペンチルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

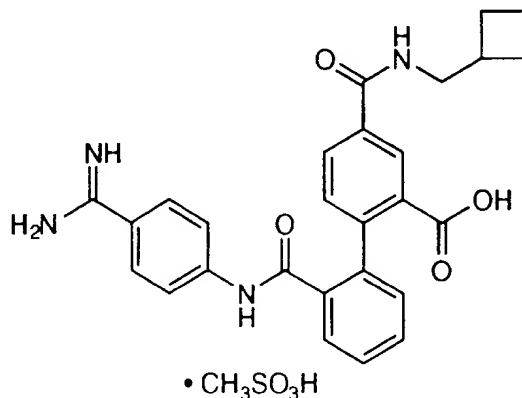


TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.52(1H, s), 9.16(2H, s), 8.83(2H, s), 8.66(1H, br.d, J=6.2Hz), 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.73(4H, s),
 5 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 3.19(2H, t, J=6.2Hz), 2.35(3H, s), 2.16(1H, m), 1.53-1.69(6H, m), 1.22-1.24(2H, m)。

実施例 19 (67)

- 10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (シクロブチルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



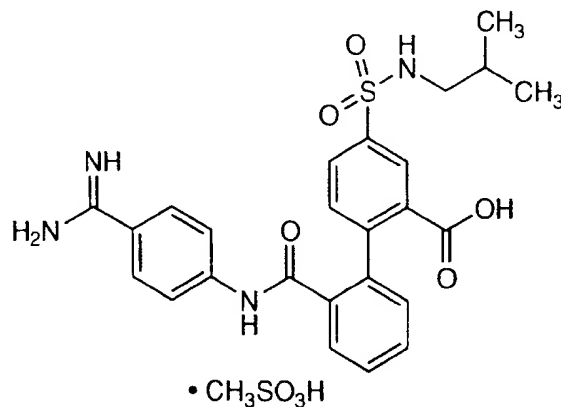
TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.53(1H, s), 9.17(2H, s), 8.87(2H, s), 8.64(1H, br.d,

J=6.6Hz), 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.74(4H, s), 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 3.30(2H, t, J=6.6Hz), 2.58(1H, m), 2.35(3H, s), 1.66-2.00(6H, m)。

5 実施例 19 (68)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル) スルファモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

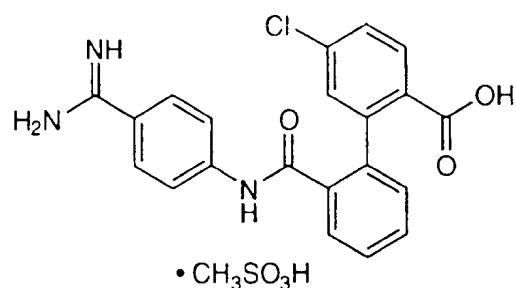


TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

- 10 NMR(d₆-DMSO): δ 10.6(1H, brs), 9.14(2H, brs), 8.79(2H, brs), 8.20(1H, d, J=1.8Hz), 7.89(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.80-7.62(5H, m), 7.62-7.50(2H, m), 7.45(1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.29(1H, m), 2.60-2.40(2H, m), 2.30(3H, s), 1.70-1.50(1H, m), 0.78(6H, d, J=6.6Hz)。

15 実施例 19 (69)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-クロロ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

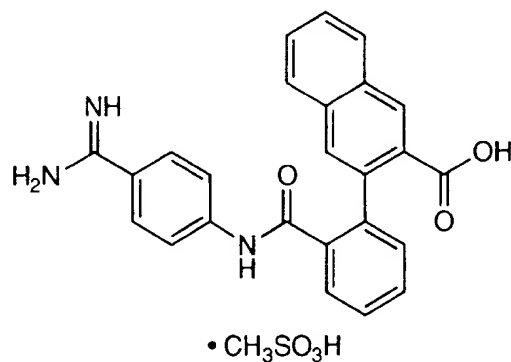


TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;
 NMR (d₆-DMSO): δ 13.2-12.4(1H, broad), 10.50(1H, s), 9.14(2H, s),
 8.87(2H, s), 7.90-7.40(9H, m), 7.40-7.26(2H, m), 2.35(3H, s)。

5

実施例 19 (70)

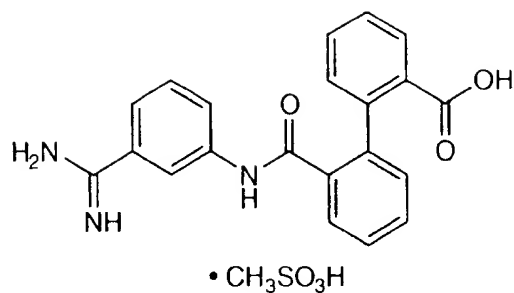
3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-2-ナフト
 レンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10 TLC: R_f 0.52 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:0.5) ;
 NMR (d₆-DMSO): δ 10.44(1H, s), 9.09(2H, br.s), 8.78(2H, br.s),
 8.46(1H, s), 8.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.76(1H, s), 7.8-7.5(9H,
 m), 7.36(1H, d, J=8.0Hz), 4.31(1H, br), 2.35(3H, s)。

15 実施例 19 (71)

2'-(3-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン
 酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.50 (クロロホルム:メタノール:水 = 7:3:0.3) ;

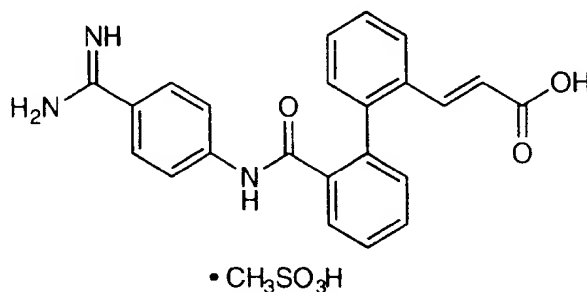
NMR(d₆-DMSO): δ 10.37(1H, s), 9.27(2H, s), 8.93(2H, s), 8.05(1H, s),

7.83(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.67(2H, m), 7.48-7.54(4H, m), 7.37-7.46(2H, m),

5 7.22-7.25(2H, m), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (72)

2 - (2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) フェニル) ケイ皮酸・メ
タンスルホン酸塩



10

TLC: R_f 0.17 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.6-12.0(1H, broad), 10.68(1H, s), 9.14(2H, brs),

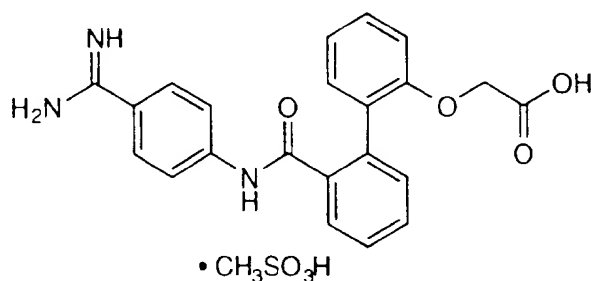
8.86(2H, brs), 7.85-7.59(8H, m), 7.45-7.24(5H, m), 6.38(1H, d, J=16Hz),

2.34(3H, s)。

15

実施例 19 (73)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) ビフェニル - 2 - イルオキシ
酢酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.3-12.6(1H, broad), 10.42(1H, s), 9.15(2H, brs),

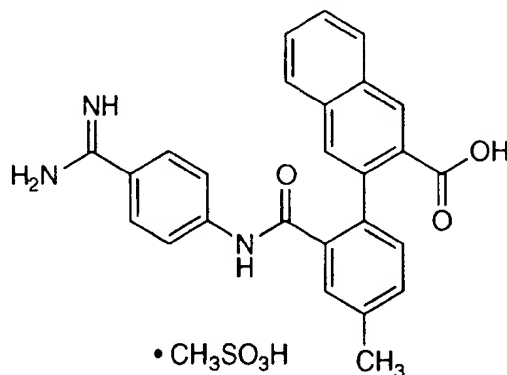
8.87(2H, brs), 7.75(4H, s), 7.65-7.44(4H, m), 7.28-7.21(2H, m), 6.98(1H, t,

5 J=8.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 4.45(2H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (74)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルフェニル)

- 2 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 0.1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.6(1H, br), 10.44(1H, s), 9.09(2H, s),

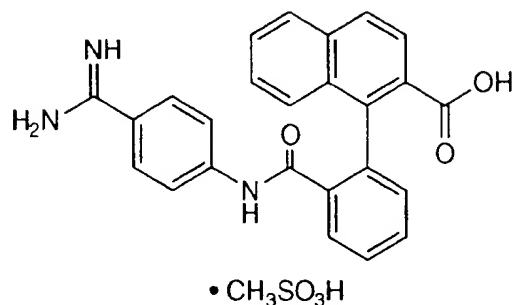
8.74(2H, s), 8.45(1H, s), 8.06(1H, d, J=6.4Hz), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 7.8-7.5(5H,

m), 7.73(1H, s), 7.66(2H, s), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, d, J=8.0Hz),

15 2.46(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (75)

1 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 2 - ナフタ
レンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

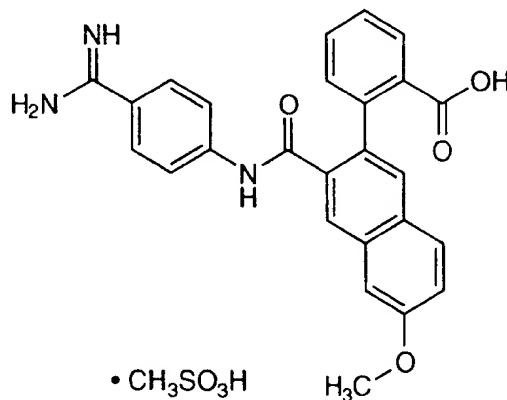


TLC: R_f 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1) ;

5 NMR (d₆-DMSO): δ 13.3-12.7(1H, broad), 10.50(1H, s), 9.09(2H, brs), 8.81(2H, brs), 7.99-7.95(2H, m), 7.91-7.81(2H, m), 7.67-7.51(7H, m), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.20(2H, m), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (76)

10 2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシナフタレ
ン-2-イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

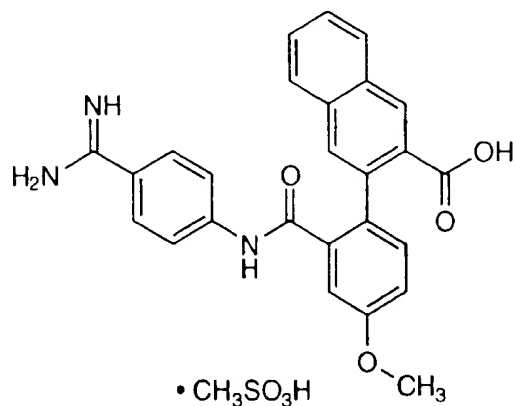


TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール:水 = 10:3:0.2) ;

15 NMR (d₆-DMSO): δ 12.62(1H, br.s), 10.58(1H, br.s), 9.14(2H, br.s), 8.78(2H, br.s), 8.15(1H, s), 7.91(1H, d, J=9.2Hz), 7.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.74(4H, like s), 7.71(1H, s), 7.6-7.2(5H, m), 3.91(3H, s), 2.31(3H, s)。

実施例 19 (77)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



5

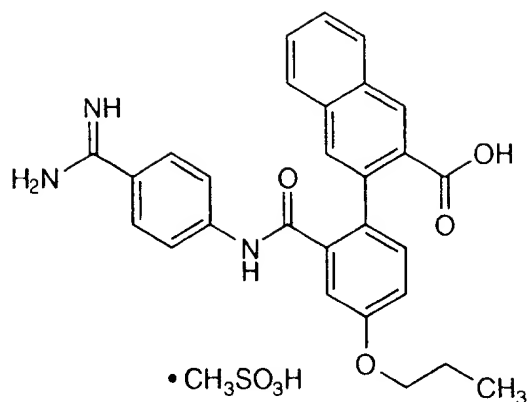
TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 12.8(1H, brs), 10.46(1H, s), 9.10(2H, brs), 8.82(2H, brs), 8.43(1H, s), 8.08-8.03(1H, m), 7.94-7.88(1H, m), 7.74-7.52(7H, m), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=3.0Hz), 7.15(1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz),

10 3.89(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (78)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - プロポキシフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

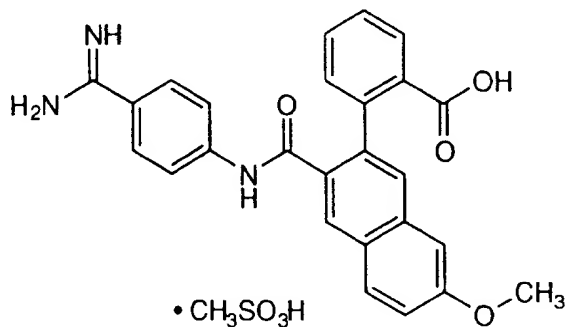


TLC: R_f 0.18 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.8(1H, brs), 10.45(1H, s), 9.10(2H, brs), 8.83(2H, brs), 8.43(1H, s), 8.08-8.02(1H, m), 7.94-7.89(1H, m), 7.73(1H, s), 7.67(4H, s), 7.62-7.56(2H, m), 7.26(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, d, J=2.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 4.06(2H, t, J=7.0Hz), 2.34(3H, s), 1.79(2H, sextet, J=7.0Hz), 1.03(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 19 (79)

- 10 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-7-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸・メタンスルホン酸塩



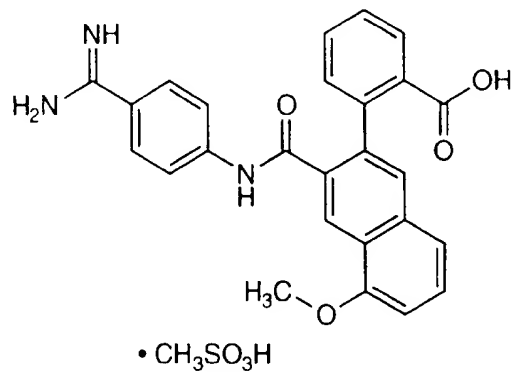
TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.6-11.9(1H, br), 10.57(1H, s), 9.15(2H, br.s), 8.82(2H, br.s), 8.20(1H, s), 8.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, d, J=7.4Hz), 7.9-7.6(5H, m), 7.55(1H, m), 7.5-7.3(2H, m), 7.4-7.1(2H, m), 3.89(3H, m),

2.33(3H, s)。

実施例 19 (80)

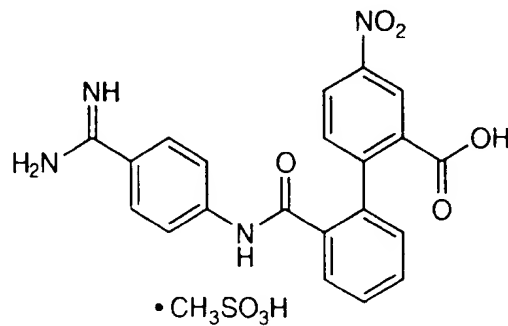
2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メトキシナフタレ
 5 - ン - 2 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.70(1H, br), 10.66(1H, s), 9.16(2H, br.s), 8.87(2H, br.s), 8.44(1H, s), 7.86(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.75(4H, s), 7.6-7.5(4H, m),
 10 7.43(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.32(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.09(1H, m), 4.04(3H, s),
 2.34(3H, s)。

実施例 19 (81)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ニトロ - 2 - ビフェニ
 15 ルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

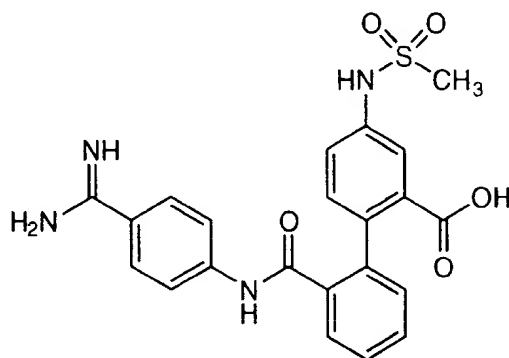


TLC: Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(d₆-DMSO): δ 13.5-12.8(1H, broad), 10.68(1H, s), 9.15(2H, brs),
 8.87(2H, brs), 8.56(1H, d, J=2.5Hz), 8.37(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 7.81-
 7.70(5H, m), 7.66-7.54(2H, m), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.34-7.29(1H, m),

5 2.35(3H, s)。

実施例 19 (82)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4-メチルスルホニルアミノ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



•CH₃SO₃H

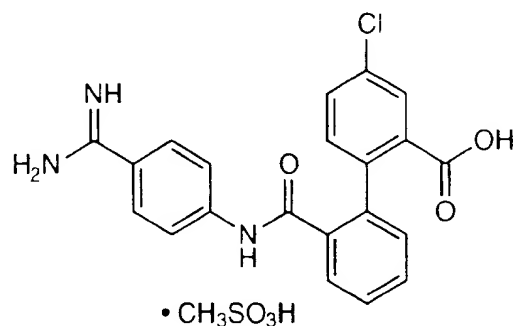
10

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3);
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.40(1H, s), 9.98(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.89(2H, brs),
 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.66-7.60(2H, m), 7.58-7.43(2H, m),
 7.32(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.23(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.20(1H, d,

15 J=8.0Hz), 2.96(3H, s), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (83)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4-クロロ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



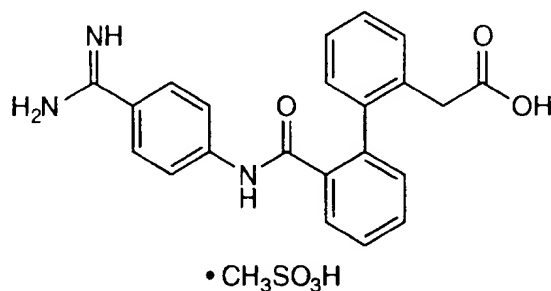
TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.52(1H, s), 9.15(2H, s), 8.86(2H, s), 7.81(1H, d, J=2.0Hz), 7.74(4H, s), 7.69(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 7.53-7.62(3H, m), 7.27(1H,

5 dd, J=2.0, 7.6Hz), 7.26(1H, d, J=7.6Hz), 2.33(3H, s)。

実施例19 (84)

2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル) ビフェニル-2-イル酢酸・メタンスルホン酸塩



10

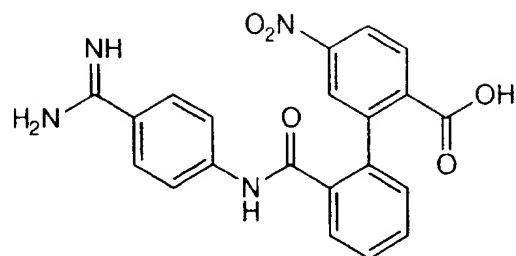
TLC: R_f 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 12.7-12.4(1H, broad), 10.26(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.91(2H, brs), 7.72-7.65(3H, m), 7.60-7.48(4H, m), 7.39-7.32(2H, m), 7.29-7.08(3H, m), 3.77(1H, d, J=17Hz), 3.55(1H, d, J=17Hz), 2.33(3H, s)。

15

実施例19 (85)

2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-5-ニトロ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

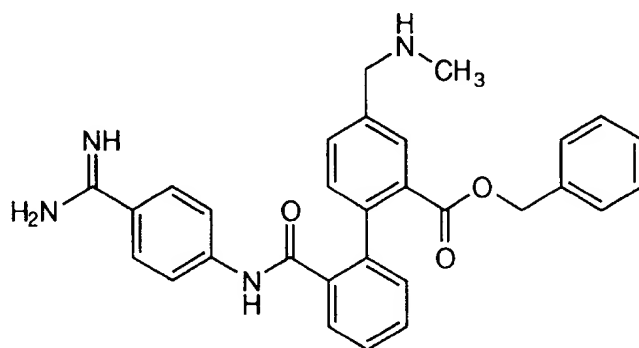
TLC: Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.6(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.84(2H, brs), 8.26(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 8.07-8.02(2H, m), 7.85-7.58(7H, m), 7.38(1H, dd, J=2.2, 7.8Hz),

5 2.39(3H, s)。

実施例 19 (86)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4-メチルアミノメチルー
2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル・2トリフルオロ酢酸塩



• 2CF₃COOH

10

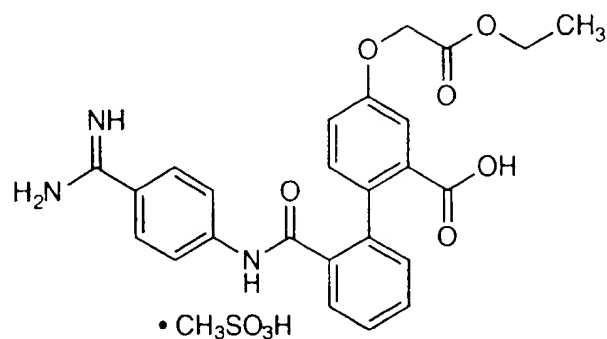
TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.02(1H, d, J=1.6Hz), 7.64-7.70(6H, m), 7.54(1H, dt, J=1.6, 7.6Hz), 7.50(1H, dt, J=1.6, 7.6Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.28(4H, m), 7.10-7.15(2H, m), 5.11(2H, s), 4.23(2H, s), 2.70(3H, s)。

15

実施例 19 (87)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-エトキシカルボニルメ
トキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

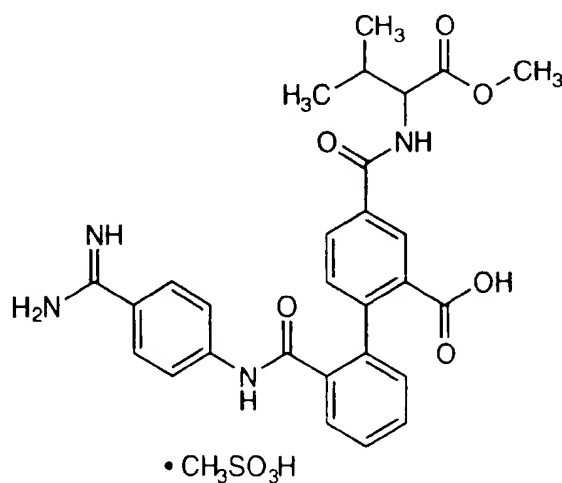


TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

- 5 NMR (d₆-DMSO): δ 13.4-12.4(1H, br), 10.67(1H, br.s), 9.21(2H, br.s), 9.05(2H, br.s), 7.8-7.5(5H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.3-7.0(4H, m), 4.82(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.4Hz), 2.34(3H, s), 1.17(3H, t, J=7.4Hz)。

実施例 19 (88)

- 10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メトキシカル
ボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン
酸・メタンスルホン酸塩

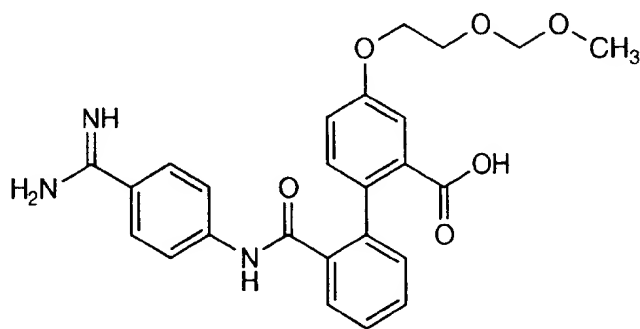


TLC: R_f 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (CD₃OD) : δ 9.04(2H, br.s), 8.61(2H, br.s), 8.34(1H, d, J=1.6Hz),
 7.96(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.64-7.74(5H, m), 7.53-7.59(2H, m), 7.38(1H, d,
 J=7.8Hz), 7.26(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 4.47(1H, d, J=6.6Hz), 3.75(3H, s),
 2.71(3H, s), 2.26(1H, septet, J=6.6Hz), 1.02(3H, d, J=6.6Hz), 1.00(3H, d,
 5 J=6.6Hz)。

実施例 19 (89)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2 - (メトキシメト
 キシ) エトキシ) - ビフェニルカルボン酸

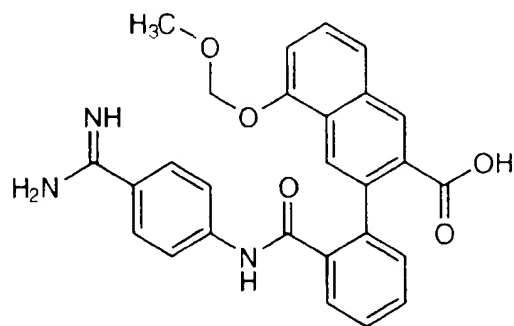


10

TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, br), 10.52(1H, br.s), 9.3-9.0(3H, br),
 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.7-7.5(1H, m), 7.6-7.4(2H, m),
 7.30(1H, d, J=2.6Hz), 7.3-7.0(3H, m), 4.60(2H, s), 4.14(2H, t, J=4.4Hz),
 15 3.76(2H, t, J=4.4Hz), 3.25(3H, s)。

実施例 19 (90)

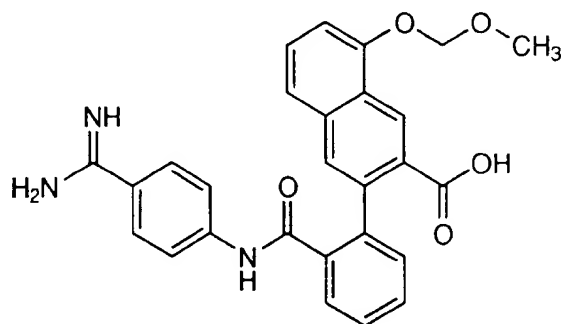
3 - (2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 5 - メトキ
 シメトキシ - 2 - ナフタレンカルボン酸



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.80(1H, br.s), 9.2-8.9(3H, br), 8.39(1H, s),
 8.39(1H, s), 7.95(1H, s), 7.8-7.6(6H, m), 7.6-7.4(3H, m), 7.34(1H, m), 7.18(1H,
 5 d, J=8.0Hz), 5.35(2H, s), 3.30(3H, s)。

実施例 19 (91)

3-(2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-メトキシ
 シメトキシ-2-ナフタレンカルボン酸



10

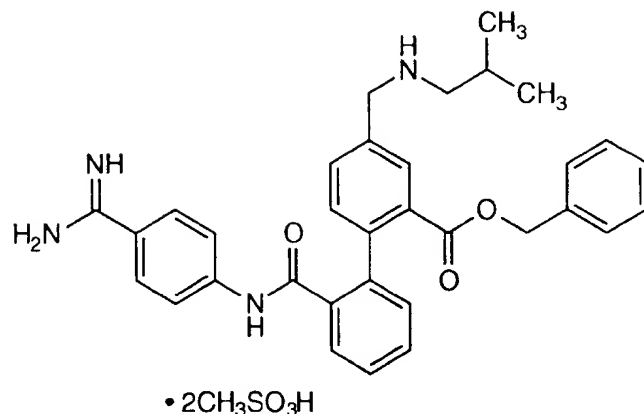
TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.69(1H, br.s), 9.2-9.0(3H, br), 8.69(1H, s), 7.8-
 7.6(6H, m), 7.6-7.4(4H, m), 7.33(1H, dd, J=2.2, 7.4Hz), 7.15(1H, dd, J=3.0,
 5.4Hz), 5.45(2H, s), 3.46(3H, s)。

15

実施例 19 (92)

2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-4-(2-メチルプロピ

ル) アミノメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル・2 メ
タンスルホン酸塩

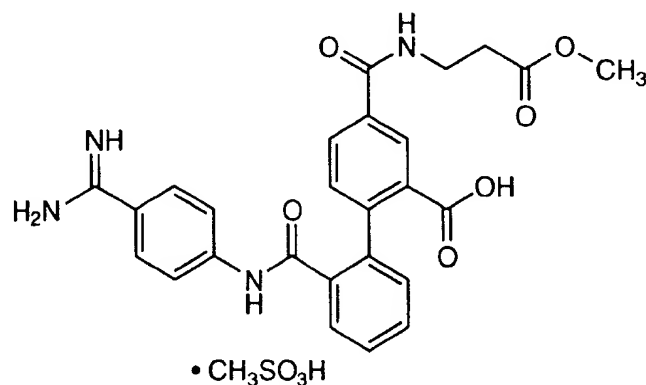


TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1)。

5

実施例 19 (93)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メトキシカル
ボニルエチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホ
ン酸塩



10

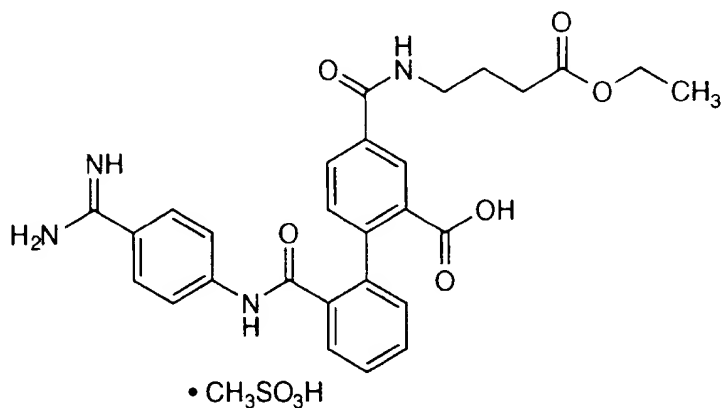
TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.1-12.7(1H, broad), 10.54(1H, s), 9.15(2H, brs),
8.88(2H, brs), 8.75(1H, brt, J=5.5Hz), 8.28(1H, d, J=2.0Hz), 7.94(1H, dd,
J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.72(4H, s), 7.69(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.62-7.47(2H, m),
7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 3.59(3H, s), 3.49(2H, q,

J=7.0Hz), 2.59(2H, t, J=7.0Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (94)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-エトキシカル
5 ボニルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスル
ホン酸塩



TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

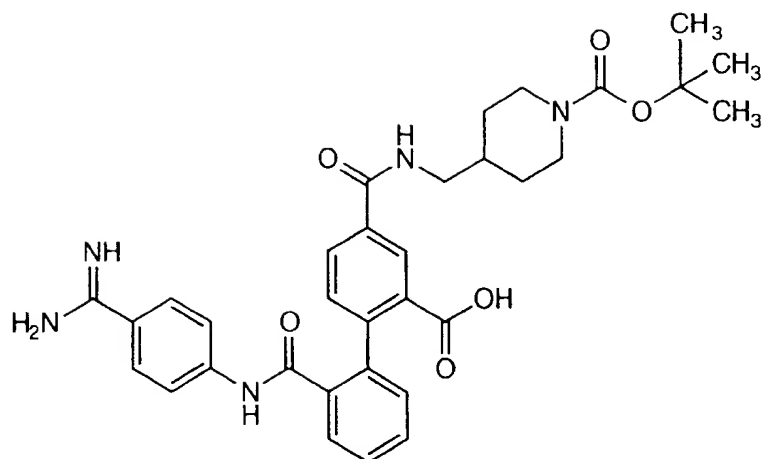
NMR (d₆-DMSO) : δ 13.1-12.6(1H, broad), 10.54(1H, s), 9.16(2H, brs),

10 8.91(2H, brs), 8.68(1H, brt, J=5.5Hz), 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd,
J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.73(4H, s), 7.70(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.62-7.47(2H, m),
7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 4.03(2H, q, J=7.0Hz), 3.33-
3.22(2H, m), 2.34(3H, s), 2.34(2H, t, J=7.0Hz), 1.77(2H, quint, J=7.0Hz),
1.15(3H, t, J=7.0Hz)。

15

実施例 19 (95)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-t-ブトキシ
カルボニルピペリジン-4-イルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニル
カルボン酸



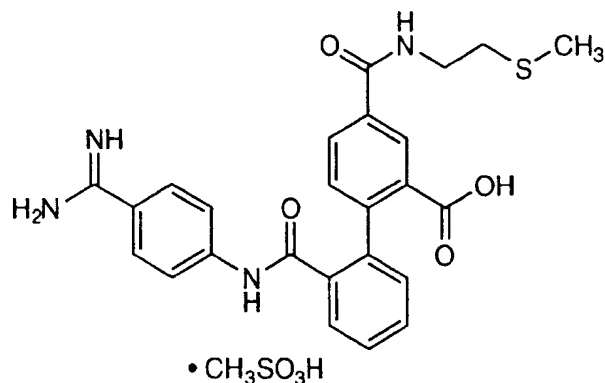
TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.9(1H, brs), 9.19(2H, brs), 8.97(2H, brs), 8.70(1H, t, $J=6.2$ Hz), 8.27(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.94(1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.80-7.60(5H, m),

5 7.60-7.50(2H, m), 7.30-7.23(2H, m), 3.93(2H, brd, $J=12.0$ Hz), 3.16(2H, brs), 2.80-2.50(2H, m), 1.80-1.60(3H, m), 1.39(9H, s), 1.10-0.99(2H, m)。

実施例 19 (96)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルチオエ
10 チル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



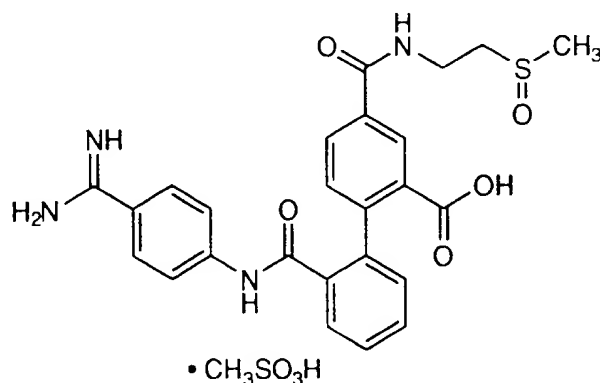
TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2);

NMR(d_6 -DMSO): δ 13.0-12.0(1H, br), 10.52(1H, s), 9.14(2H, br.s), 8.83(2H, br.s), 8.79(1H, br.t), 8.29(1H, s), 7.96(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72(4H, like s),

7.8-7.6(1H, m), 7.6-7.5(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.4-7.2(1H, m), 3.45(2H, br.q), 2.64(2H, t, J=6.8Hz), 2.34(3H, s), 2.08(3H, s)。

実施例 19 (97)

- 5 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルスルフィニルエチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



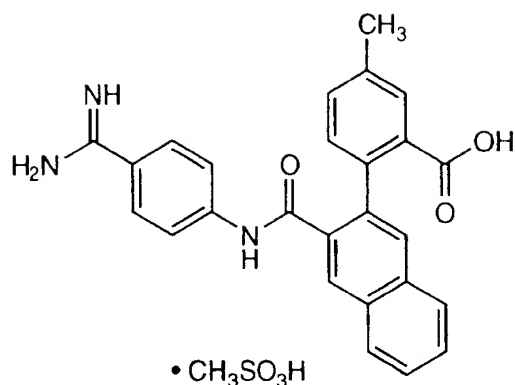
TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

- 10 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.52(1H, s), 9.14(2H, s), 8.96(1H, br.t, J=1.4Hz), 8.88(2H, s), 8.30(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.2Hz), 7.72(4H, like s), 7.8-7.6(1H, m), 7.6-7.5(2H, m), 7.34(1H, d, J=8.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.2Hz), 6.0-4.6(1H, br), 3.8-3.5(2H, br), 3.06(1H, dt, J=13.8, 6.4Hz), 2.88(1H, dt, J=13.8, 6.8Hz), 2.58(3H, s), 2.38(3H, s)。

15

実施例 19 (98)

- 2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル) - 5 - メチル安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=4:1:0.1);

NMR(d₆-DMSO): δ 12.6(1H, brs), 10.7(1H, s), 9.17(2H, s), 8.83(2H, s),

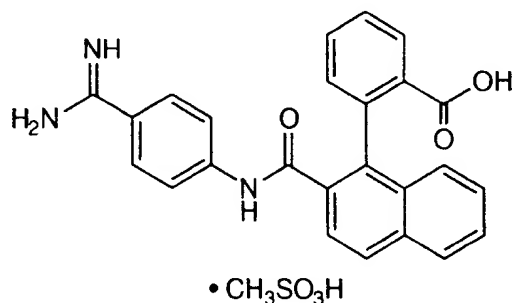
8.25(1H, s), 8.15-8.05(1H, m), 8.05-7.95(1H, m), 7.77(5H, s), 7.7-7.6(3H, m),

5 7.37(1H, dt, J=8.2, 1.0Hz), 7.22(1H, d, J=7.8Hz), 2.37(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (99)

2-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-1-イル)

安息香酸・メタンスルホン酸塩



10

TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 13.0-12.5(1H, broad), 10.40(1H, s), 9.15(2H, brs),

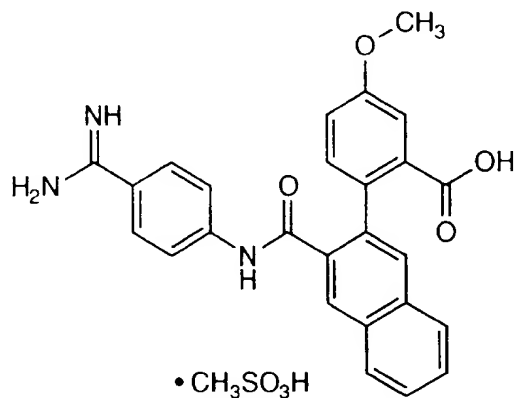
8.87(2H, brs), 8.07(1H, d, J=8.0Hz), 8.05(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, dd, J=7.5Hz,

1.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.0Hz), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.62(2H, d, J=9.2), 7.58-

15 7.42(4H, m), 7.27(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.21(1H, d, J=8.0Hz), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (100)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
 - 5 - メトキシ安息香酸・メタンスルホン酸塩

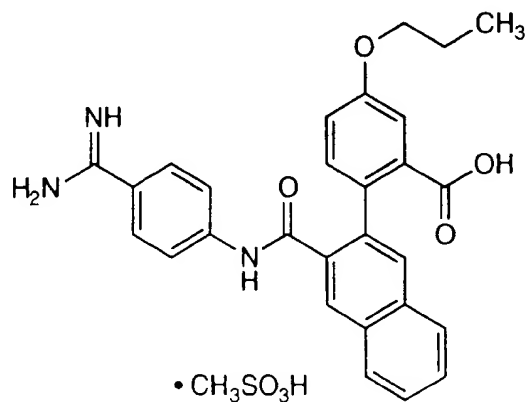


- 5 TLC: R_f 0.13 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(d₆-DMSO): δ 12.7(1H, brs), 10.63(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.91(2H, brs), 8.24(1H, s), 8.11-8.05(1H, m), 8.01-7.95(1H, m), 7.77(4H, s), 7.76(1H, s), 7.65-7.59(2H, m), 7.36(1H, d, J=2.5Hz), 7.26(1H, d, J=8.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 3.81(3H, s), 2.35(3H, s)。

10

実施例 19 (101)

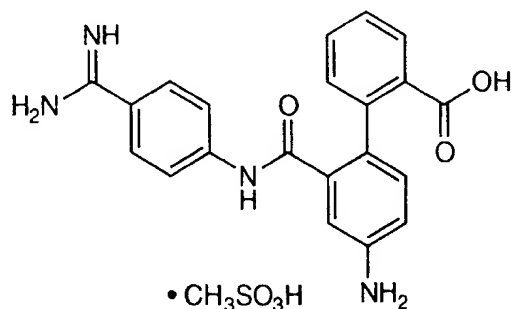
2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル)
 - 5 - プロポキシ安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR(d_6 -DMSO) : δ 12.7(1H, brs), 10.63(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.88(2H, brs), 8.24(1H, s), 8.10-8.05(1H, m), 8.00-7.95(1H, m), 7.77(4H, s), 7.75(1H, s), 7.67-7.59(2H, m), 7.34(1H, d, J=2.5Hz), 7.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 3.98(2H, t, J=7.0Hz), 2.34(3H, s), 1.74(2H, sextet, J=7.0Hz), 0.98(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 19 (102)

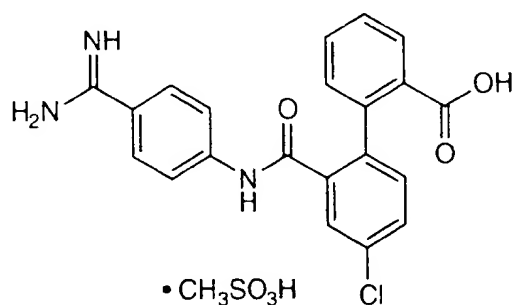
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - アミノ-2-ビフェ
 10 ニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.49(1H, s), 9.21(2H, brs), 9.03(2H, brs), 7.81(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.75(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 7.56-7.47(2H, m),
 15 7.44-7.35(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, d, J=8.0Hz), 2.40(3H, s)。

実施例 19 (103)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - クロロ-2-ビフェ
 ニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

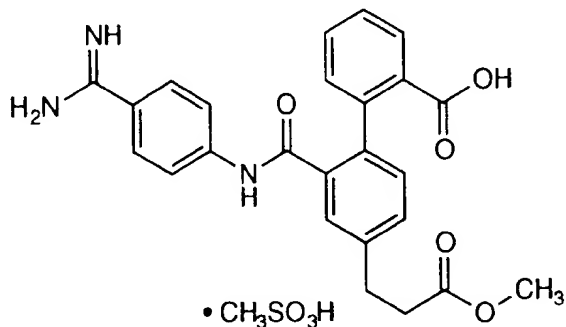


TLC: R_f 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.56(1H, s), 9.14(2H, s), 8.80(2H, s), 7.85(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.73(2H, d, J=9.2Hz), 7.71(1H, d, J=1.8Hz), 7.68(2H, d, J=9.2Hz),
 5 7.61(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.54(1H, dt, J=1.8, 7.6Hz), 7.42(1H, dt, J=1.8, 7.6Hz), 7.29(1H, d, J=7.6Hz), 7.24(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (104)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-(2-メトキシカル
 10 ボニルエチル)-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

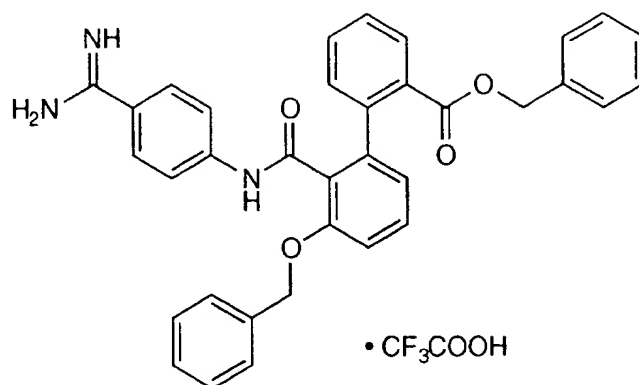


TLC: R_f 0.16 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.9-12.6(1H, br), 10.4(1H, s), 9.17(2H, s), 9.0-8.8(2H, br), 7.79(1H, d, J=7.8Hz), 7.70(2H, d, J=6.8Hz), 7.68(1H, s), 7.67(1H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, d, J=7.8Hz), 7.5-7.3(1H, m), 7.40(2H, d, J=6.8Hz), 7.22(1H, d, 7.8Hz), 7.16(1H, d, J=7.8Hz), 3.62(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.6Hz), 2.75(2H, t, J=7.6Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (105)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3' - ベンジルオキシ - 2
- ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル・トリフルオロ酢酸塩



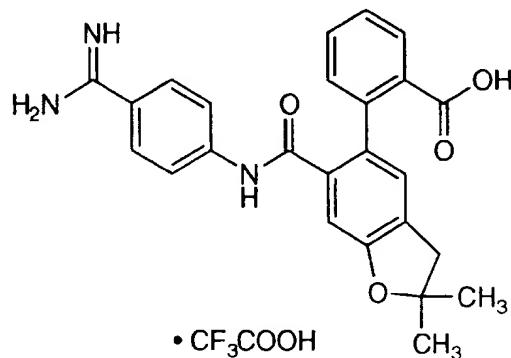
5

TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
NMR(d₆-DMSO): δ 10.53(1H, s), 9.36(2H, brs), 9.17(2H, brs), 7.84(1H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz), 7.65(2H, d, J=9Hz), 7.60-7.10(15H, m), 6.86(1H, d, J=8Hz), 5.20(2H, s), 5.09(2H, brs)。

10

実施例 19 (106)

2 - (2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-6 - (4-アミノフェニル
カルバモイル) ベンゾフラン-5-イル) 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

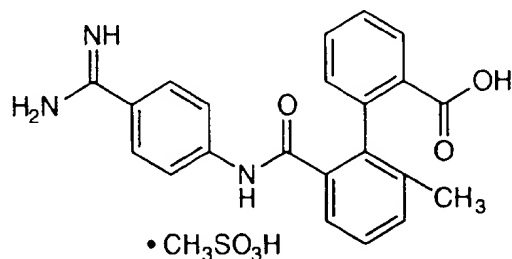


15 TLC: R_f 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.59(1H, brs), 9.19(2H, s), 9.12(2H, s), 7.72(1H, d, $J=7$ Hz), 7.71(2H, d, $J=9$ Hz), 7.62(2H, d, $J=9$ Hz), 7.42(1H, t, $J=7$ Hz), 7.33(1H, t, $J=7$ Hz), 7.16(1H, d, $J=7$ Hz), 7.02(1H, s), 6.94(1H, s), 3.07(2H, s), 1.47(6H, s)。

5 実施例 19 (107)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6' - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

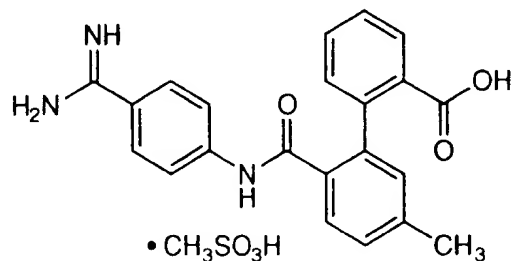


TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

10 NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.5(1H, broad), 10.36(1H, s), 9.12(2H, brs), 8.89(2H, brs), 7.86(1H, d, $J=8$ Hz), 7.70(2H, d, $J=9$ Hz), 7.60(2H, d, $J=9$ Hz), 7.57-7.35(5H, m), 7.13(1H, d, $J=8$ Hz), 2.37(3H, s), 1.96(3H, s)。

実施例 19 (108)

15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - メチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



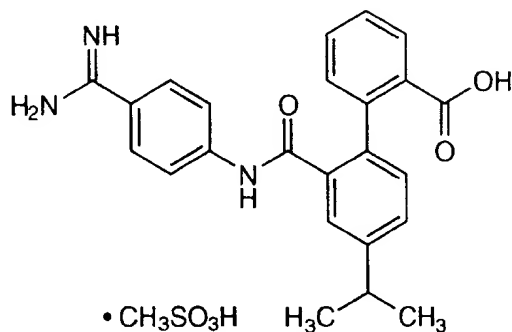
TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.3-12.3(1H, broad), 10.30(1H, s), 9.14(2H, brs),

8.91(2H, brs), 7.79(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.73(2H, d, J=9Hz), 7.66(2H, d, J=9Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, td, J=8Hz, 2Hz), 7.40(1H, td, J=8Hz, 2Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, s), 2.38(6H, s)。

5 実施例 19 (109)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - イソプロピル - 2 -
ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

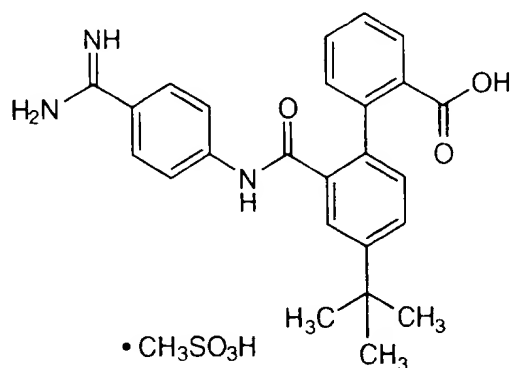


TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

10 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.3-12.5(1H, broad), 10.55(1H, s), 9.15(2H, brs), 9.05(2H, brs), 7.80-7.60(5H, m), 7.52-7.32(4H, m), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 3.02(1H, septet, J=7Hz), 2.38(3H, s), 1.30(6H, d, J=7Hz)。

実施例 19 (110)

15 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - t - ブチル - 2 - ビ
フェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



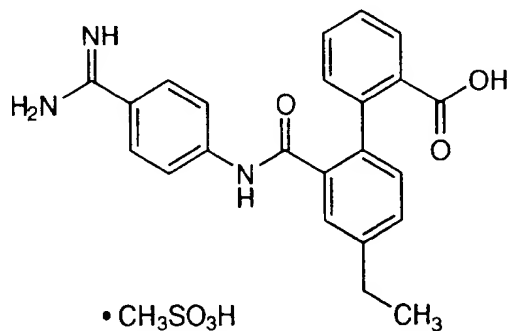
TLC: R_f 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.6(1H, broad), 10.35(1H, s), 9.15(2H, brs),
8.97(2H, brs), 7.82-7.34(9H, m), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz),

5 2.37(3H, s), 1.38(9H, s)。

実施例 19 (111)

2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-エチル-2-ビフェ
ニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10

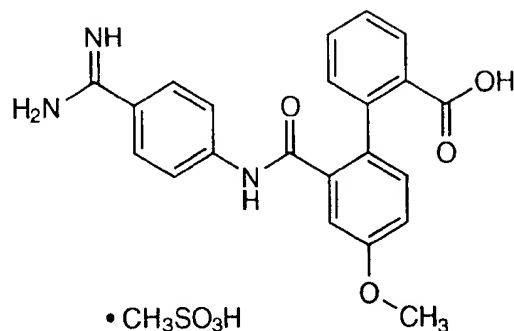
TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 12.73(1H, brs), 10.42(1H, s), 9.12(2H, brs), 8.84(2H,
brs), 7.77(1H, dd, J=7.6, 1.4Hz), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(2H, d, J=9.0Hz),
7.54-7.30(4H, m), 7.21(1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 7.15(1H, d, J=7.6Hz), 2.73(2H, q,

15 J=7.6Hz), 2.33(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.6Hz)。

実施例 19 (112)

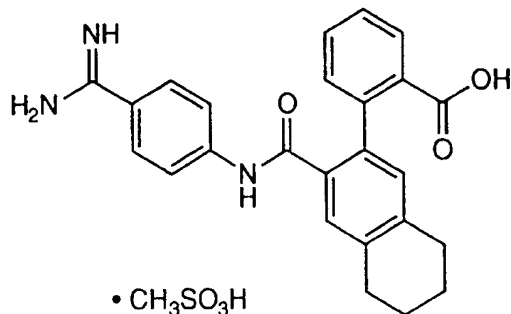
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 5 TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.5(1H, broad), 10.51(1H, s), 9.26(2H, brs),
 9.05(2H, brs), 7.88(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.85(2H, d, J=9Hz), 7.77(2H, d,
 J=9Hz), 7.59(1H, td, J=8Hz, 1Hz), 7.49(1H, td, J=8Hz, 1Hz), 7.32(1H, dd, J=8Hz,
 1Hz), 7.30(1H, d, J=2Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, dd, J=8Hz, 2Hz),
 10 3.97(3H, s), 2.49(3H, s)。

実施例 19 (113)

2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ - 3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) ナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

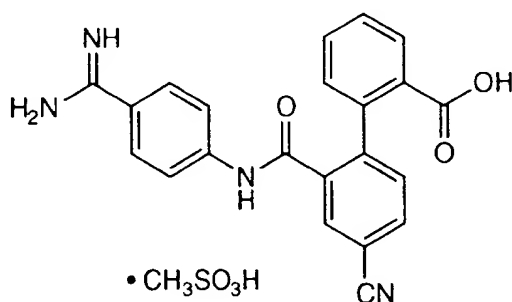


- 15 TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.6(1H, broad), 10.32(1H, s), 9.14(2H, brs),

8.90(2H, brs), 7.78(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.73(2H, d, J=9Hz), 7.66(2H, d, J=9Hz), 7.56-7.36(3H, m), 7.19(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 6.92(1H, s), 2.96-2.68(4H, m), 2.37(3H, s), 1.92-1.68(4H, m)。

5 実施例 19 (114)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4' -シアノ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

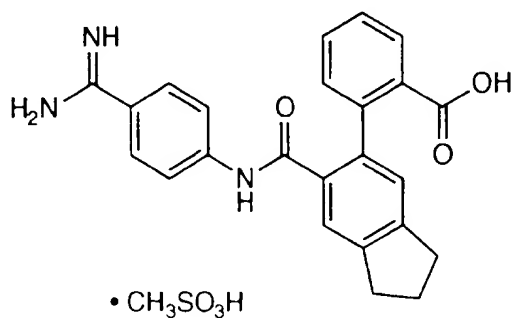


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

- 10 NMR(d₆-DMSO): δ 13.0-12.5(1H, broad), 10.66(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.96(2H, brs), 8.16(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.90(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.76(2H, d, J=9Hz), 7.69(2H, d, J=9Hz), 7.62-7.40(3H, m), 7.26(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 2.39(3H, s)。

15 実施例 19 (115)

2 - (6 - (4-アミジノフェニルカルバモイル) インダン-5-イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 12.9-12.6(1H, broad), 10.32(1H, s), 9.14(2H, brs),

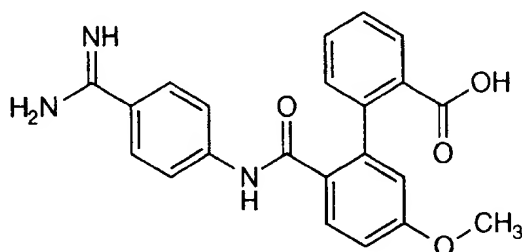
8.86(2H, brs), 7.79(1H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=9Hz), 7.65(2H, d, J=9Hz),

7.54-7.30(3H, m), 7.19(1H, d, J=7Hz), 7.08(1H, s), 3.06-2.82(4H, m),

5 2.35(3H, s), 2.20-2.00(2H, m)。

実施例 19 (116)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

10

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.23(1H, s), 9.14(2H, s), 8.79(2H, s), 7.81(1H, d,

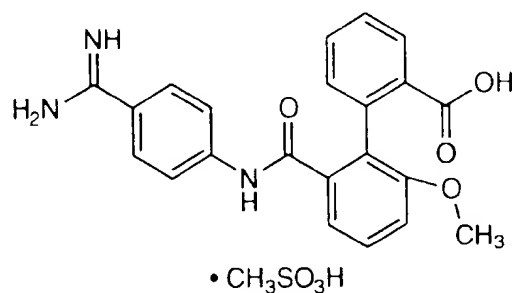
J=7.4Hz), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, d, J=7.4Hz), 7.66(2H, d, J=8.8Hz),

7.51(1H, t, J=7.4Hz), 7.40(1H, t, J=7.4Hz), 7.23(1H, d, J=7.4Hz), 7.05(1H, dd,

15 J=2.4, 7.4Hz), 6.76(1H, d, J=2.4Hz), 3.83(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (117)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6' - メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 10.32(1H, s), 9.13(2H, s), 8.82(2H, s), 7.83(1H, dd,

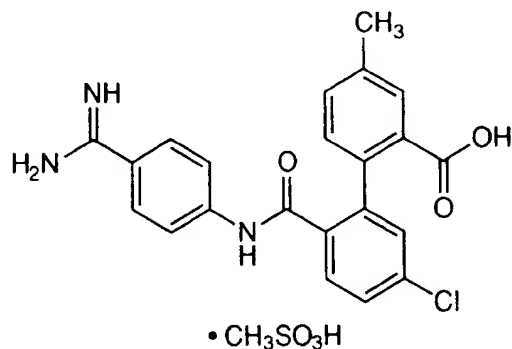
J=1.4, 7.6Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.62(2H, d, J=9.0Hz), 7.46(1H, t, J=8.0Hz),

5 7.45(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.13-7.23(3H, m),
3.67(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (118)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - クロロ - 4 - メチル

10 - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 0.1) ;

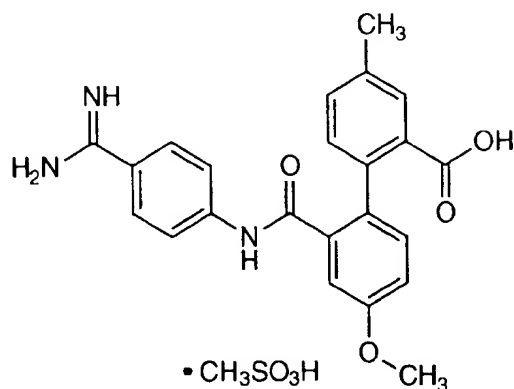
NMR(d₆-DMSO) 13.2-12.0(1H, br), 10.5(1H, s), 9.15(2H, s), 8.84(2H, s), 7.8-

7.5(6H, m), 7.4-7.0(1H, m), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, s), 7.15(1H, d,

15 J=7.6Hz), 2.37(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (119)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 - メチ
ル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

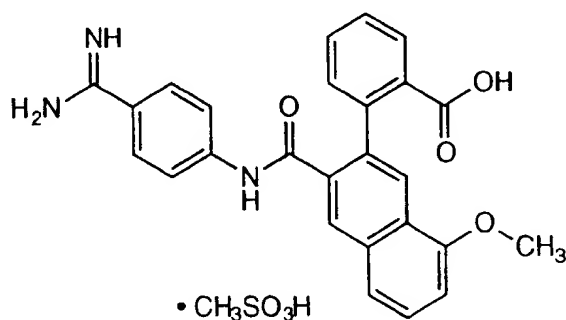


TLC : R_f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 0.1) ;

- 5 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.67(1H, s), 10.40(1H, s), 9.14(2H, s), 8.83(2H, s), 7.74(2H, d, J=9.4Hz), 7.68(2H, d, J=9.4Hz), 7.60(1H, s), 7.29(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.18(1H, d, J=2.4Hz), 7.1-7.0(3H, m), 3.87(3H, s), 2.36(3H, s), 2.33(3H, s).

10 実施例 19 (120)

2 - (3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 8 - メトキシナフタレ
ン - 2 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



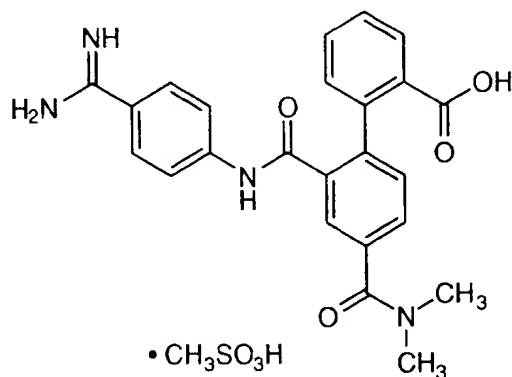
TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

- 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, br), 10.65(1H, s), 9.16(2H, br.s), 8.84(2H, br.s), 8.22(1H, s), 7.92(1H, s), 7.85(1H, dd, J=1.4, 7.4Hz), 7.75(4H,

like s), 7.7-7.3(4H, m), 7.32(1H, dd, $J=1.4, 7.4\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (121)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ジメチルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



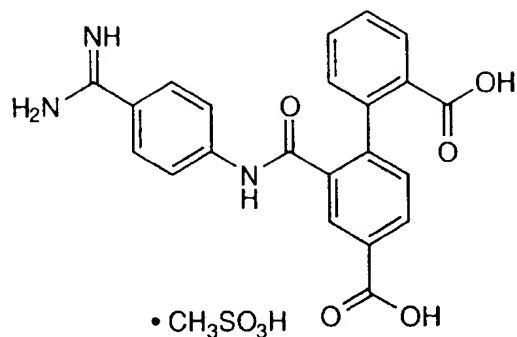
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.52(1H, s), 9.16(2H, s), 8.34(2H, s), 7.85(1H, dd,

- 10 $J=1.4, 7.8\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dt, $J=1.4, 7.8$), 7.43(1H, dt, $J=1.4, 7.8$), 7.36(1H, d, $J=7.8$), 7.28(1H, dd, $J=1.4, 7.8$), 3.03(6H, s), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (122)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 4' - ビフェニルジカルボン酸・メタンスルホン酸塩

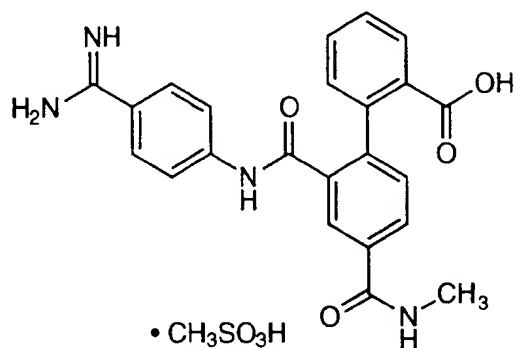


T L C : R f 0.14 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1) ;

N M R (d₆-DMSO) : δ 10.62(1H, s), 9.15(2H, s), 8.86(2H, s), 8.19(1H, s),
 8.08(1H, d, J=7.8Hz), 7.87(1H, d, J=7.2), 7.75(2H, d, J=9.0Hz), 7.70(2H, d,
 5 J=9.0), 7.56(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.2Hz), 7.41(1H, d, J=7.8Hz),
 7.26(1H, d, J=7.2Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (123)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルカルバモイル
 10 - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

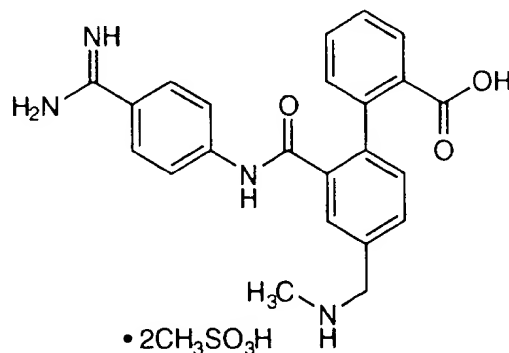


T L C : R f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

N M R (d₆-DMSO) : δ 10.54(1H, s), 9.15(2H, s), 8.87(2H, s), 8.62(1H, br.q,
 J=4.6Hz), 8.13(1H, d, J=1.4Hz), 7.99(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.86(1H, dd, J=1.4,
 15 7.8Hz), 7.76(2H, d, J=9.2Hz), 7.71(2H, d, J=9.2Hz), 7.54(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz),
 7.43(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.25(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz),
 2.85(3H, br.d, J=4.6Hz), 2.39(3H, s)。

実施例 19 (124)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルアミノメチル
- 2-ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩



5

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3 : 1 : 1) ;

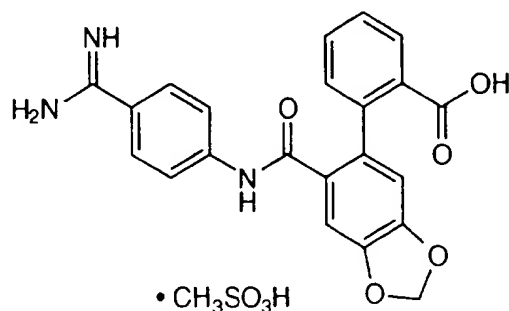
NMR(d₆-DMSO): δ 10.41(1H, s), 9.15(2H, s), 8.89(4H, s), 7.85(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.83(1H, d, J=1.6Hz), 7.75(2H, d, J=9.2Hz), 7.67(2H, d, J=9.2Hz), 7.66(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.54(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.43(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 4.27(2H, br.s), 2.65(3H, t, J=5.2Hz), 2.37(6H, s)。

10

実施例 19 (125)

2 - (6 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 1, 2-メチレンジオ
キシベンゼン-5-イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

15



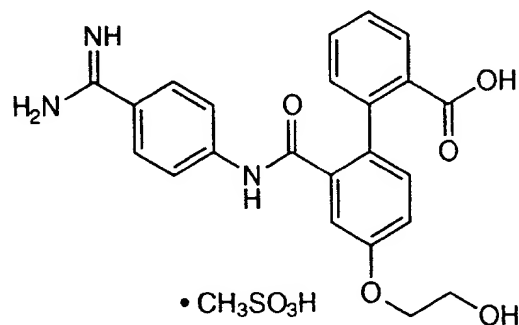
TLC: Rf 0.14 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.5(1H, broad), 10.20(1H, s), 9.12(2H, brs), 8.84(2H, brs), 7.78(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.71(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.48(1H, td, $J=7.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.37(1H, td, $J=7.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.23(1H, s), 7.21(1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.80(1H, s), 6.15(2H, s), 2.34(3H, s)。

5

実施例 19 (126)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

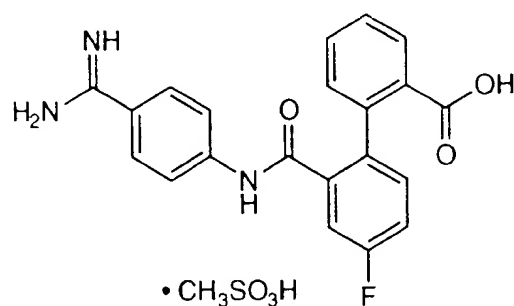


- 10 TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;
 NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.0-11.8(1H, br), 10.39(1H, s), 9.13(2H, br.s), 8.80(2H, br.s), 7.8-7.6(5H, m), 7.48(1H, dt, $J=1.0$, 7.2Hz), 7.37(1H, dt, $J=1.0$, 7.2Hz), 7.3-7.0(4H, m), 4.10(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.8-3.3(1H, br), 2.32(3H, s)。

15

実施例 19 (127)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - フルオロ - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



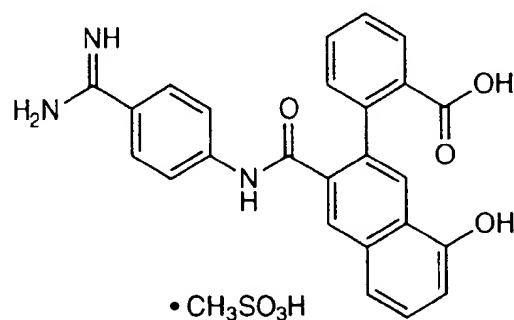
TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.48(1H, s), 9.15(2H, s), 8.87(2H, s), 7.84(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.24-7.56(6H, m),

5 2.37(3H, s)。

実施例 19 (128)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 8 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



10

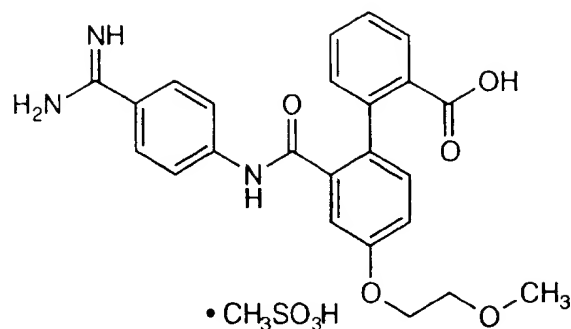
TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 13.8-12.2(1H, br), 10.62(1H, s), 10.34(1H, br.s), 9.17(2H, br.s), 8.87(2H, br.s), 8.16(1H, s), 7.90(1H, s), 7.84(1H, d, J=7.4Hz), 7.75(4H, like s), 7.6-7.2(5H, m), 6.99(1H, d, J=6.4Hz), 2.33(3H, s)。

15

実施例 19 (129)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 13.2-11.6(1H, br), 10.39(1H, s), 9.13(2H, s),

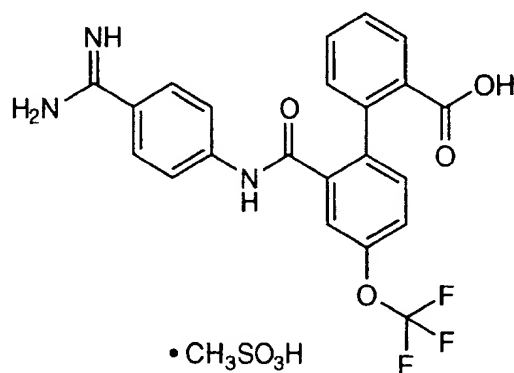
8.81(2H, s), 7.8-7.6(5H, m), 7.46(1H, dt, J=1.6, 7.4Hz), 7.37(1H, dt, J=1.6,

5 7.4Hz), 7.25-7.10(4H, m), 4.21(2H, t, J=4.6Hz), 3.70(2H, t, J=4.6Hz),
3.33(3H, s), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (130)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - トリフルオロメトキ

10 シー 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

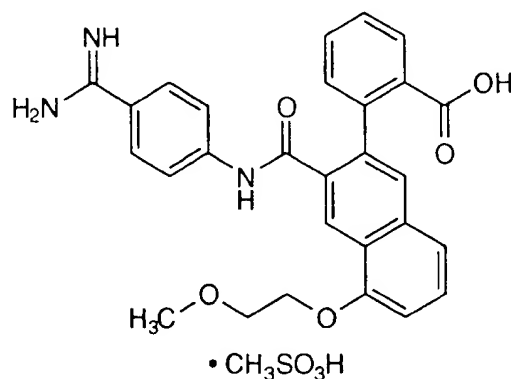
NMR (d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.83(2H, brs), 7.86(1H, dd,

J=1.4, 7.0Hz), 7.76-7.47(8H, m), 7.41(1H, d, J=8.6Hz), 7.29(1H, dd, J=1.4,

15 7.6Hz), 2.36(3H, s)。

実施例 19 (131)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - (2 - メトキシエトキシ) ナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

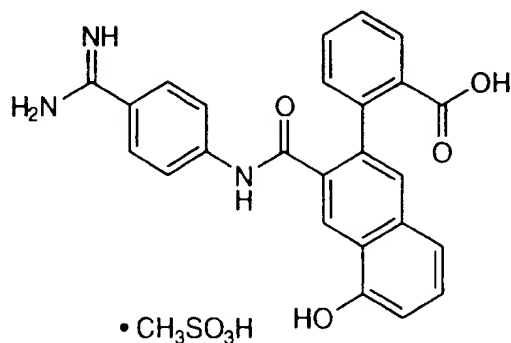


- 5 TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, br), 10.61(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.84(2H, brs), 8.41(1H, s), 7.85(1H, d, J=6.3Hz), 7.8-7.6(4H, m), 7.6-7.4(4H, m), 7.43(1H, t, J=7.4Hz), 7.33(1H, d, J=6.3Hz), 7.10(1H, t, J=4.4Hz), 4.36(2H, t, J=4.4Hz), 3.83(2H, t, J=4.4Hz), 3.37(3H, s), 2.33(3H, s)。

10

実施例 19 (132)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

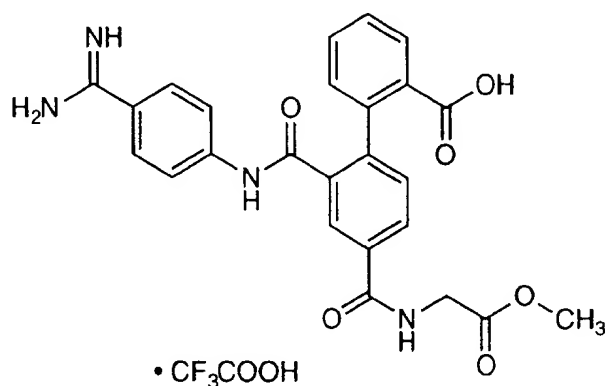


- 15 TLC : R_f 0.53 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 0.5) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, br), 10.64(1H, s), 10.48(1H, br.s),

9.15(2H, br.s), 8.85(2H, br.s), 8.43(1H, s), 7.85(1H, br.d, J=6.8Hz), 7.51(4H, like s), 7.67(1H, s), 7.55(1H, br.t, J=6.4Hz), 7.5-7.3(3H, m), 7.32(1H, d, J=9.4Hz), 6.97(1H, dd, J=2.6, 6.0Hz), 2.35(3H, s)。

5 実施例 19 (133)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ((メトキシカルボニルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

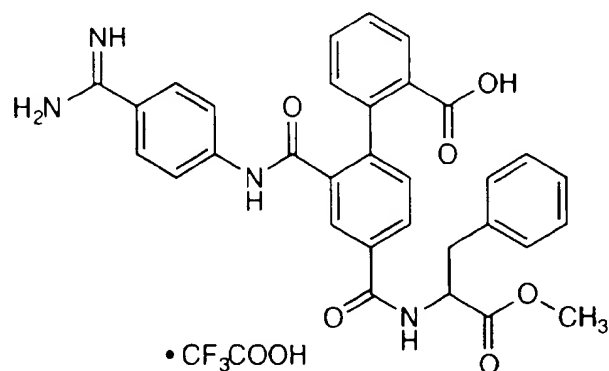


- 10 TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;
 NMR(CD₃OD): δ 9.03(1H, m), 8.19(1H, d, J=1.6Hz), 8.02(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.92(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.70(2H, d, J=9.0Hz), 7.62(2H, d, J=9.0Hz), 7.53(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.43(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.37(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 4.16-4.18(2H, m), 3.77(3H, s)。

15

実施例 19 (134)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ((1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

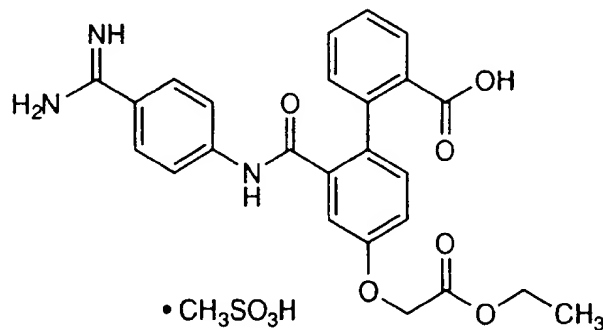
NMR (CD₃OD) : δ 8.84(1H, br.d, J=8.0Hz), 8.06(1H, s), 7.88-7.92(2H, m),

7.70(2H, d, J=9.2Hz), 7.61(2H, d, J=9.2Hz), 7.39-7.56(2H, m), 7.20-7.35(7H, m),

5 4.92(1H, m), 3.75(3H, s), 3.08-3.38(2H, m)。

実施例 19 (135)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - エトキシカルボニル
メトキシビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.71(1H, br), 10.38(1H, s), 9.13(2H, br.s), 8.77(2H,

br.s), 7.9-7.6(5H, m), 7.49(1H, m), 7.37(1H, m), 7.3-7.0(4H, m), 4.89(2H, s),

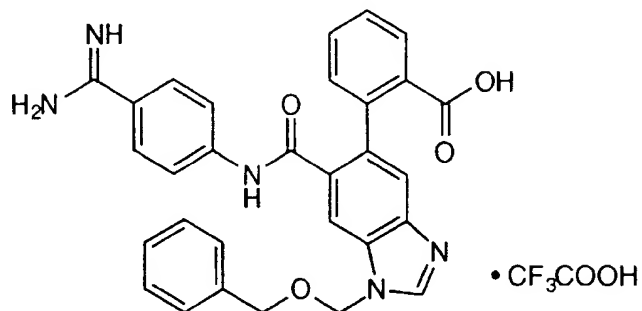
4.20(2H, q, J=7.4Hz), 2.31(3H, s), 1.23(3H, t, J=7.4Hz)。

15

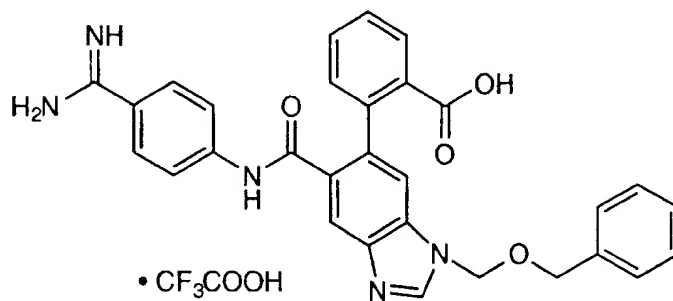
実施例 19 (136)

2 - (6 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 1 - ベンジルオキシメ
 チルベンゾイミダゾール - 5 - イル) 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩および
 2 - (5 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 1 - ベンジルオキシメ
 チルベンゾイミダゾール - 6 - イル) 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の混合

5 物



および



の混合物

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

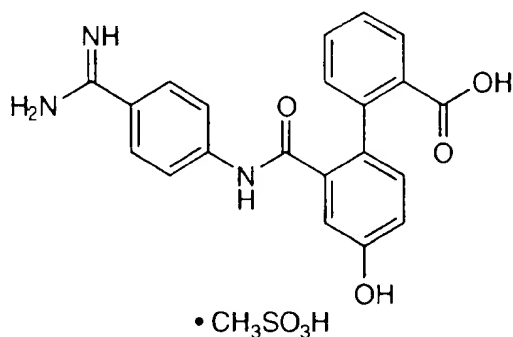
NMR(CD₃OD): δ 8.52(0.5H, s), 8.47(0.5H, s), 8.03(0.5H, s), 8.01(0.5H, s),

7.89(0.5H, d, J=8.0Hz), 7.86(0.5H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.70(7H, m), 7.24-7.28(6H,

10 m), 5.86(1H, s), 5.75(1H, s), 4.62(1H, s), 4.60(1H, s)。

実施例 19 (137)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ヒドロキシ - 2 - ビ
 フェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

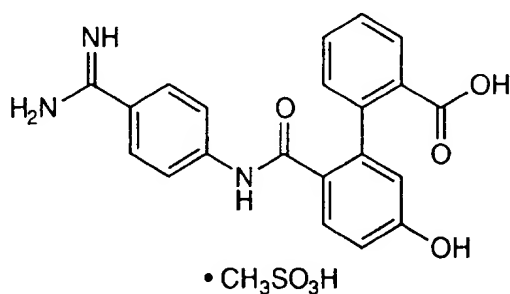


TLC : R_f 0.15 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 10.35(1H, s), 9.92(1H, s), 9.22(2H, s), 8.97(2H, s),
 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=7.6Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(1H, t,
 5 J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 7.20(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, d, J=8.6Hz),
 7.03(1H, d, J=2.4Hz), 6.94(1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (138)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5' - ヒドロキシー - 2 - ビ
 10 フェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

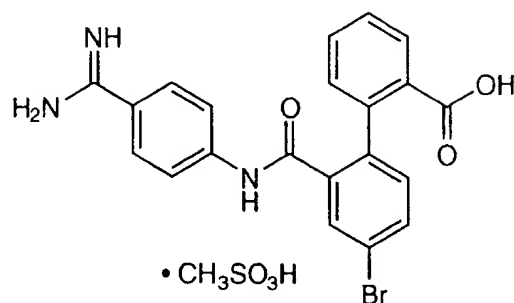


TLC : R_f 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 10.16(1H, s), 10.15(1H, s), 9.20(2H, s), 8.96(2H, s),
 7.78(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz),
 15 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.39(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz),
 7.18(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 6.59(1H, d, J=2.6Hz),
 2.34(3H, s)。

実施例 19 (139)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-ブromo-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



5

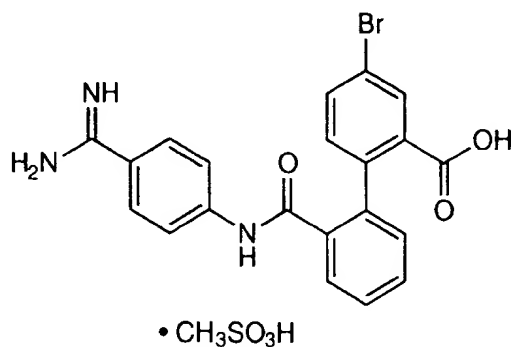
TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.58(1H, s), 9.20(2H, s), 8.93(2H, s), 7.86(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.84(1H, d, J=1.6Hz), 7.74-7.78(3H, m), 7.68(2H, d, J=9.2Hz), 7.53(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.42(1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 7.25(1H, dd, J=1.6,

10 7.8Hz), 7.22(1H, d, J=8.4Hz), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (140)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ブromo-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



15

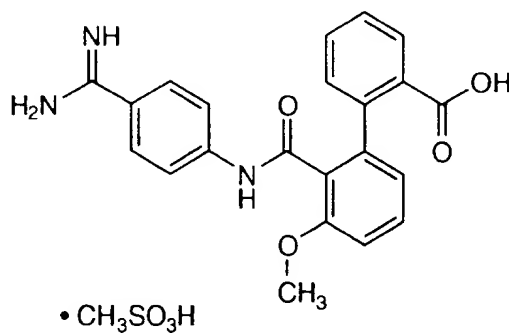
TLC: R_f 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.53(1H, s), 9.15(2H, s), 8.79(2H, s), 7.93-8.04(3H,

m), 7.74(4H, s), 7.52-7.58(2H, m), 7.28(1H, dd, $J=1.8, 7.6\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 2.33(3H, s)。

実施例 19 (141)

- 5 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



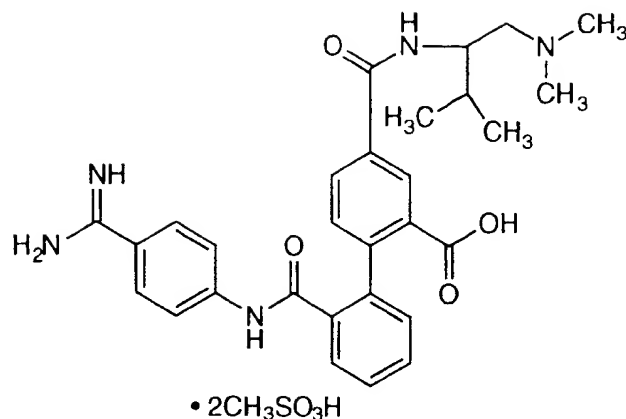
TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.40(1H, br.s), 9.14(2H, s), 8.86(2H, s), 7.78(1H, dd,

- 10 $J=1.8, 7.6\text{Hz}$), 7.70(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27-7.47(4H, m), 7.13(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (142)

- 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1 - ジメチルアミノメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩
- 15

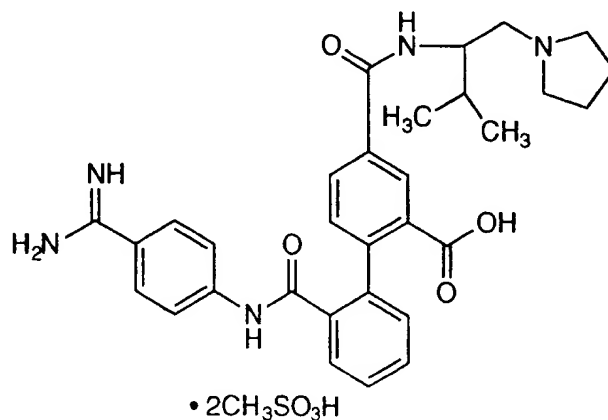


TLC: R_f 0.48 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 12.8-12.2(1H, br), 10.63(1H, s), 9.21(2H, s), 9.3-9.1(1H, m), 9.00(2H, s), 8.59(1H, d, J=9.2Hz), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.06(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.76(4H, like s), 7.8-7.7(1H, m), 7.7-7.5(2H, m), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 4.20(1H, m), 3.4-3.2(2H, m), 2.80(3H, s), 2.78(3H, s), 2.33(6H, s), 1.84(1H, m), 0.92(3H, d, J=7.4Hz), 0.88(3H, d, J=7.4Hz)。

10 実施例 19 (143)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩

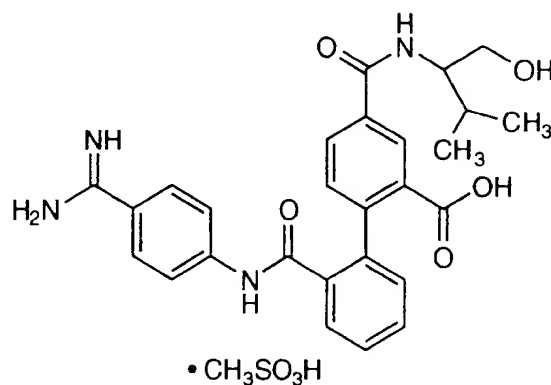


TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.3(1H, br), 10.61(1H, br.s), 9.32(1H, br),
9.17(2H, br.s), 8.94(2H, br.s), 8.53(1H, br.d, J=5.1Hz), 8.36(1H, d, J=1.2Hz),
8.05(1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 7.75(4H, like s), 7.8-7.6(1H, m), 7.6-7.5(2H, m),
5 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 4.18(1H, m), 3.8-3.3(4H, m),
3.2-3.0(2H, m), 2.32(6H, s), 2.1-1.8(5H, m), 0.93(3H, d, J=6.6Hz), 0.89(3H, d,
J=6.6Hz)。

実施例 19 (144)

- 10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-ヒドロキシメ
チル - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・
メタンスルホン酸塩



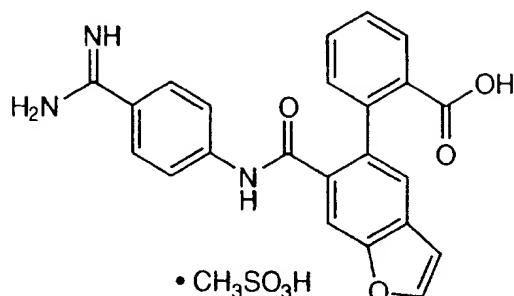
TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 0.5) ;

- 15 NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.4(1H, br), 10.52(1H, br), 9.15(2H, s),
8.89(2H, s), 8.30(1H, d, J=1.5Hz), 8.17(1H, br), 7.98(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz),
7.73(4H, like s), 7.8-7.6(1H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H,
dd, J=1.5, 8.0Hz), 5.4-4.5(1H, br), 3.81(1H, m), 3.6-3.3(2H, m), 2.36(3H, s),
1.90(1H, like sextet, J=6.6Hz), 0.90(3H, d, J=6.6Hz), 0.87(3H, d, J=6.6Hz)。

20

実施例 19 (145)

2- (6- (4-アミノフェニルカルバモイル) ベンゾフラン-5-イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



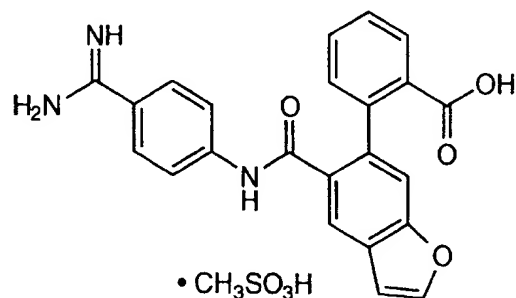
TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

- 5 NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.6(1H, broad), 10.42(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.86(2H, brs), 8.19(1H, d, J=2.0Hz), 7.94(1H, d, J=1.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.51(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.50(1H, s), 7.40(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.27(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.05(1H, dd, J=2.0Hz, 1.0Hz), 2.34(3H, s).

10

実施例 19 (146)

2- (5- (4-アミノフェニルカルバモイル) ベンゾフラン-6-イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

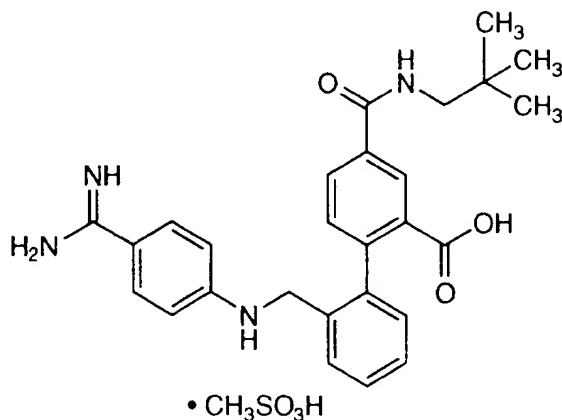


- 15 TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
- NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.4(1H, broad), 10.44(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.86(2H, brs), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 7.98(1H, s), 7.82(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.52(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz),

7.48(1H, d, J=1.0Hz), 7.40(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.29(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.12(1H, dd, J=2.0Hz, 1.0Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (147)

- 5 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4 - ((2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

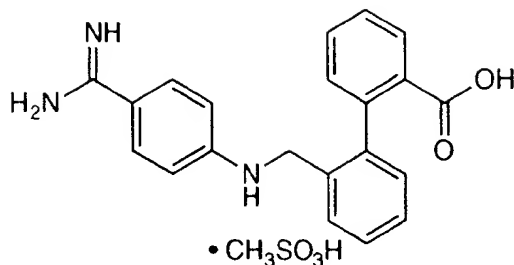


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

- 10 NMR(d₆-DMSO): δ 12.97(1H, br), 8.73(2H, br.s), 8.56(1H, br), 8.38(2H, br.s), 8.36(1H, d, J=1.8Hz), 8.04(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.2(4H, m), 7.08(1H, d, J=6.6Hz), 6.55(2H, d, J=8.4Hz), 4.07(2H, br.s), 3.13(2H, d, J=6.6Hz), 2.34(3H, s), 0.91(9H, s)。

15 実施例 19 (148)

2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



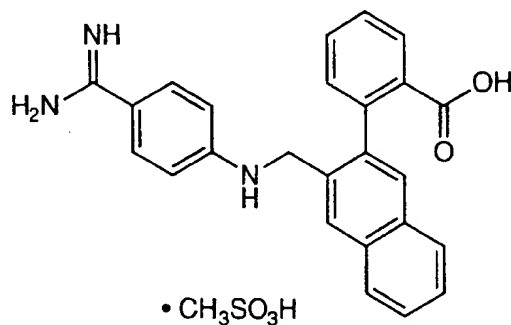
TLC: R_f 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 12.9-12.6(1H, broad), 8.74(2H, s), 8.42(2H, s), 7.89(1H, d, J=8Hz), 7.67-7.42(4H, m), 7.40-7.18(5H, m), 7.07(1H, t, J=4Hz), 6.54(2H, d, J=8Hz), 4.06(2H, d, J=4Hz), 2.35(3H, s)。

実施例 19 (149)

2-(3-(4-アミノフェニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル)

安息香酸・メタンスルホン酸塩



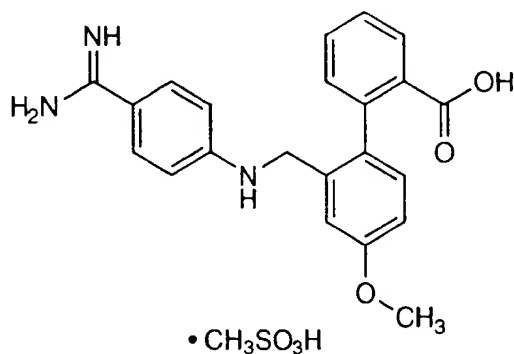
10

TLC: R_f 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 13.2-12.5(1H, br), 8.74(2H, br.s), 8.34(2H, br.s), 8.0-7.4(10H, m), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.5-7.2(1H, br), 6.59(2H, d, J=8.8Hz), 4.18(2H, br.s), 2.32(3H, s)。

実施例 19 (150)

2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

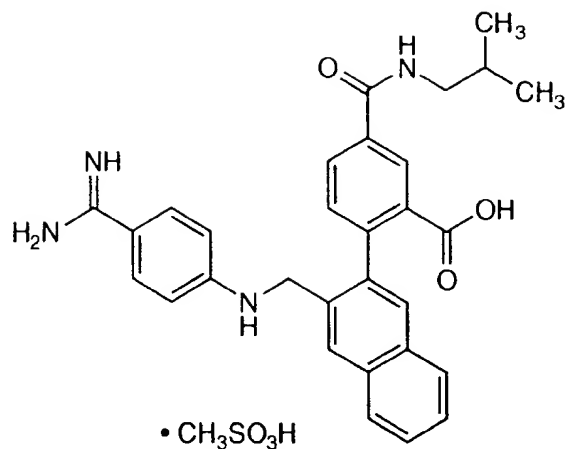


- 5 TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.1-12.5(1H, broad), 8.75(2H, brs), 8.44(2H, brs),
 7.85(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.61-7.43(4H, m), 7.31(1H, d, J=7.5Hz), 7.25(1H,
 brs), 7.00(1H, d, J=9.0Hz), 6.86-6.80(2H, m), 6.54(2H, d, J=9.0Hz), 4.02(2H,
 brs), 3.70(3H, s), 2.35(3H, s)。

10

実施例 19 (151)

2 - (3 - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) ナフタレン - 2 - イル)
 - 5 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン
 酸塩

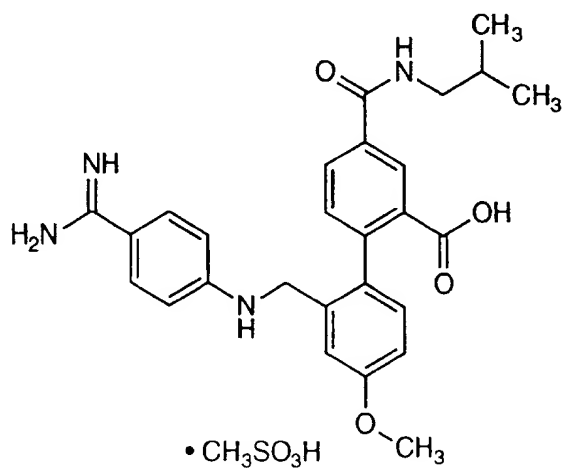


TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 8.74(3H, br.s), 8.44(1H, s), 8.31(2H, s), 8.10(1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.93(2H, m), 7.75(1H, s), 7.64(1H, s), 7.47-7.56(5H, m), 7.34(1H, br.s), 6.60(2H, d, J=8.8Hz), 4.22(2H, br.s), 3.14(2H, t, J=7.0Hz), 2.32(3H, s), 1.89(1H, m), 0.92(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 19 (152)

2' - (4-アミノフェニルアミノメチル) - 4' - メトキシ - 4 -
 10 ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メ
 タンスルホン酸塩

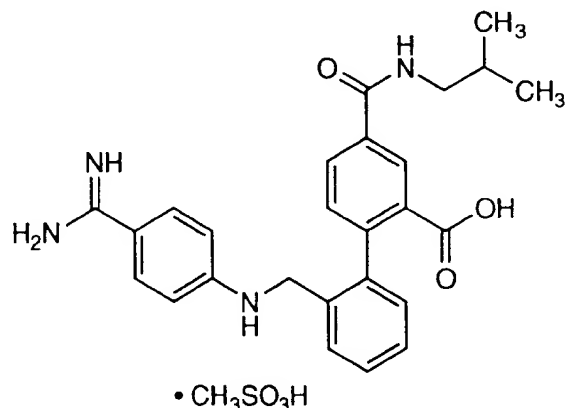


TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 8.75(2H, s), 8.67(1H, t, J=6.0Hz), 8.34(1H, d, J=2.0Hz),
8.31(2H, s), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, d,
J=8.0Hz), 7.24(1H, br.s), 7.02(1H, d, J=9.2Hz), 6.86-6.88(2H, m), 6.55(2H, d,
5 J=8.8Hz), 4.04(2H, br.s), 3.72(3H, s), 3.11(2H, t, J=6.0Hz), 2.33(3H, s), 1.87(1H,
m), 0.90(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 19 (153)

2' - (4-アミノフェニルアミノメチル) - 4 - ((2-メチルプロピ
10 ル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



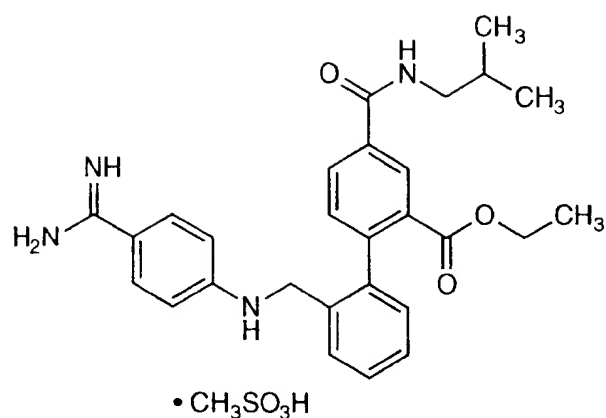
TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.4-9.6(2H, broad), 8.60(1H, brt, J=6.0Hz), 8.51(2H,
brs), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.47(2H, d, J=9.0Hz),
15 7.48-7.35(1H, broad), 7.32-7.15(4H, m), 7.03-6.96(1H, m), 6.66(2H, d, J=9.0Hz),
4.25-3.95(2H, m), 3.08(2H, t, J=6.5Hz), 2.34(3H, s), 1.96-1.75(1H, m), 0.88(6H,
d, J=7.0Hz)。

実施例 19 (154)

20 2' - (4-アミノフェニルアミノメチル) - 4 - ((2-メチルプロピ
ル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル・メタン

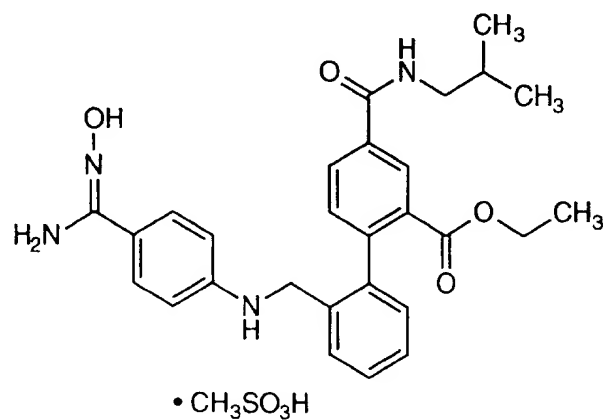
スルホン酸塩

TLC: R_f 0.58 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);NMR (d₆-DMSO): δ 8.70(1H, brt, J=6.0Hz), 8.80-8.40(4H, broad), 8.34

- 5 (1H, s), 8.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.54(2H, d, J=8.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.17(4H, m), 7.06(1H, d, J=7.5Hz), 6.52(2H, d, J=8.5Hz), 4.17-3.90(4H, m), 3.11(2H, t, J=6.0Hz), 2.32(3H, s), 1.93-1.79(1H, m), 0.91(3H, t, J=7.0Hz), 0.89(6H, d, J=7.0Hz)。

10 実施例 19 (155)

2' - (4 - (N²-ヒドロキシアミジノ) フェニルアミノメチル) - 4 -
 ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エ
 チルエステル・メタンスルホン酸塩

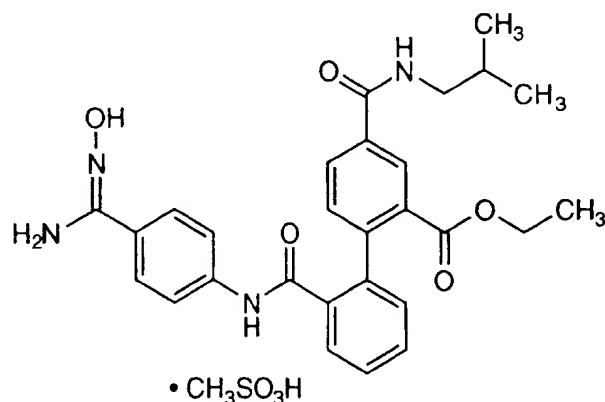


TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1);

NMR (d₆-DMSO): δ 12.26(1H, brs), 11.2-10.3(1H, broad), 8.93(1H, brs), 8.73(1H, brt, J=6.0Hz), 8.56(1H, brs), 8.34(1H, d, J=2.0Hz), 8.09(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(2H, d, J=9.0Hz), 7.36-7.23(3H, m), 7.06(1H, d, J=7.0Hz), 6.52(2H, d, J=9.0Hz), 4.16-3.90(4H, m), 3.11(2H, t, J=6.0Hz), 2.35(3H, s), 1.97-1.76(1H, m), 0.91(3H, t, J=7.0Hz), 0.89(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 19 (156)

- 10 2' - (4 - (N²-ヒドロキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル・メタンスルホン酸塩



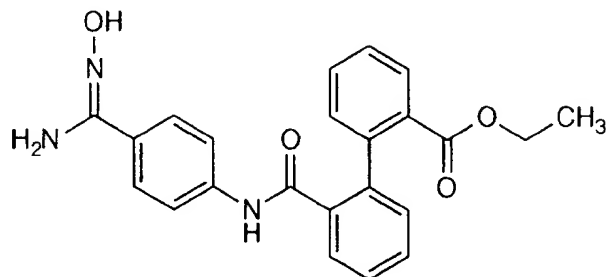
TLC: Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 15 NMR (d₆-DMSO): δ 12.60(1H, br), 11.05(1H, br), 10.53(1H, s), 9.3-8.8(2H, br), 8.66(1H, t, J=6.8Hz), 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 8.02(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 7.8-7.5(7H, m), 7.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(1H, br.d, J=7.8Hz), 3.98(2H, q, J=7.4Hz), 3.08(2H, t, J=6.8Hz), 2.33(3H, s), 1.84(1H, like septet, J=6.8Hz), 0.90(3H, t, J=7.4Hz), 0.88(6H, d, J=6.8Hz)。

20

実施例 19 (157)

2' - (4 - (N²-ヒドロキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 2 -
 ビフェニルカルボン酸・エチルエステル・塩酸塩



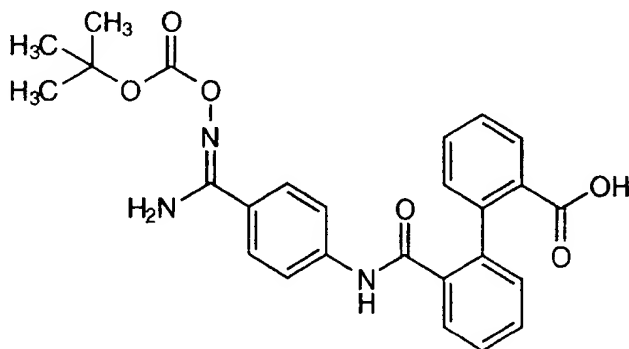
• HCl

TLC: R_f 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1) ;

- 5 NMR(d₆-DMSO): δ 11.16(1H, brs), 10.42(1H, s), 9.2-8.8(3H, broad), 7.77(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 7.65-7.61(1H, m), 7.59-7.48(3H, m), 7.47(1H, td, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.34-7.25(2H, m), 3.96(2H, q, J=7.0Hz), 0.88(3H, t, J=7.0Hz)。

10 実施例 19 (158)

2' - (4 - (N²-tert-ブトキシカルボニルオキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸

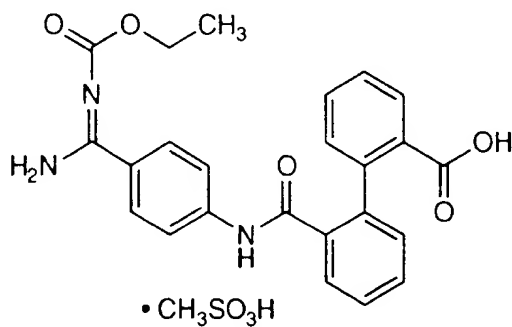


TLC: R_f 0.14 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1) ;

- 15 NMR(d₆-DMSO): δ 10.09(1H, brs), 7.80(1H, brd, J=7.0Hz), 7.70-7.30(9H, m), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 6.59(2H, brs), 1.44(9H, s)。

実施例 19 (159)

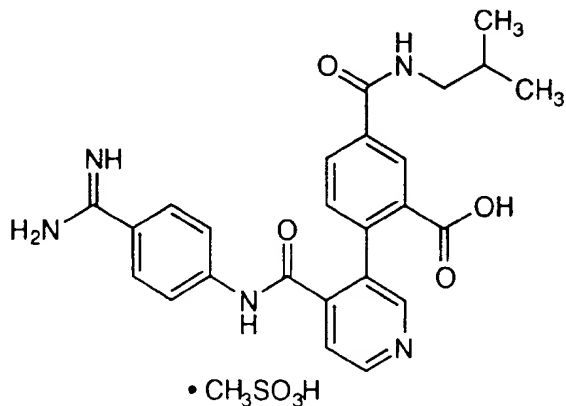
2' - (4 - (N²-エトキシカルボニルアミノ) フェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 5 TLC: R_f 0.72 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(d₆-DMSO): δ 13.0-12.0(1H, br), 11.13(1H, br), 10.46(1H, s), 10.42(1H, br.s), 7.81(1H, dd, J=1.0, 7.4Hz), 7.8-7.6(5H, m), 7.6-7.3(4H, m), 7.3-7.2(2H, m), 4.33(2H, q, J=7.4Hz), 4.0-3.0(1H, br), 2.30(3H, s), 1.31(3H, t, J=7.4Hz)。

10 実施例 19 (160)

2 - (4 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ピリジン-3-イル) - 5 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



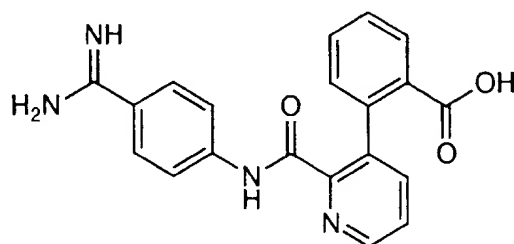
- 15 TLC: R_f 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3);
 NMR(d₆-DMSO): δ 11.03(1H, s), 9.23(2H, brs), 9.00(2H, brs), 8.88(1H, d,

J=5.5Hz), 8.73(1H, brt, J=6.0Hz), 8.71(1H, s), 8.41(1H, d, J=2.0Hz), 8.05(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.91(1H, d, J=5.5Hz), 7.78(2H, d, J=9.5Hz), 7.73(2H, d, J=9.5Hz), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 3.09(2H, brt, J=6.5Hz), 2.36(3H, s), 1.97-1.75(1H, m), 0.88(6H, d, J=6.5Hz)。

5

実施例 19 (161)

2 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



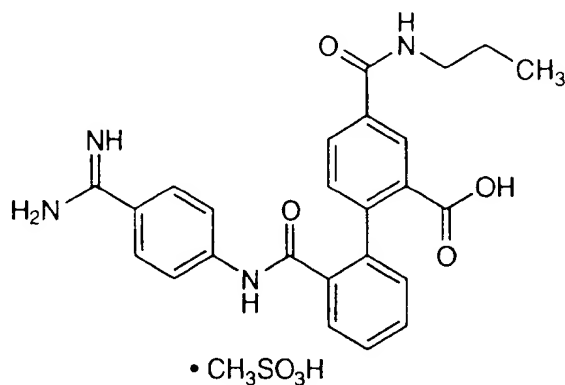
• CH₃SO₃H

- 10 TLC : R_f 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 0.5) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.96(1H, s), 9.21(2H, br.s), 8.96(2H, br.s), 8.71(1H, m), 7.94(2H, d, J=8.8Hz), 8.0-7.8(1H, m), 7.9-7.6(2H, m), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, t, J=7.4Hz), 7.48(1H, t, J=7.4Hz), 7.24(1H, d, J=7.4Hz), 5.6-4.2(1H, br), 2.37(3H, s)。

15

実施例 19 (162)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - プロピルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



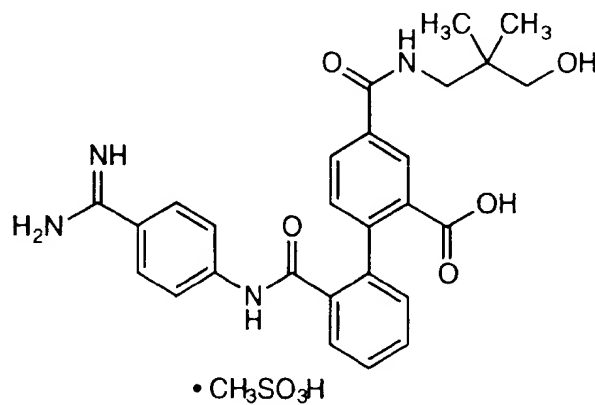
TLC: R_f 0.09 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.13(2H, brs), 8.79(2H, brs), 8.64(1H, t, J=5.4Hz), 8.29(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.80-7.60(5H, m),

5 7.58-7.51(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.20(1H, m), 3.21(2H, q, J=6.6Hz), 2.33(3H, s), 1.52(2H, sextet, J=7.0Hz), 0.88(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例19 (163)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-ヒドロキシ-
10 2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・
メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.07 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

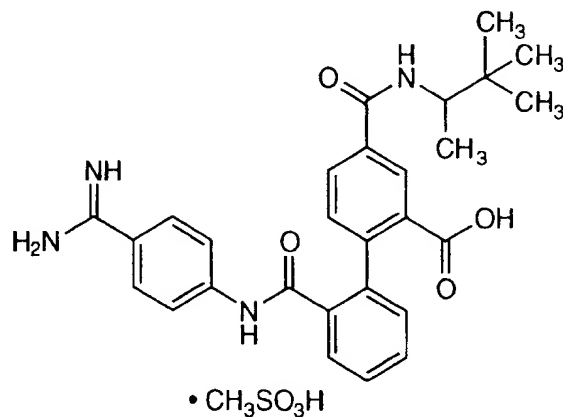
NMR(d₆-DMSO): δ 9.06(4H, brs), 8.96(1H, d, J=8.0Hz), 8.44(1H, t, J=5.4Hz), 8.01(1H, s), 7.70-7.50(6H, m), 7.50-7.40(2H, m), 7.10-7.00(1H, m),

15

6.97(1H, d, J=8.0Hz), 4.59(1H, t, J=5.8Hz), 3.10-3.07(4H, m), 2.31(3H, s), 0.79(6H, s)。

実施例 19 (164)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

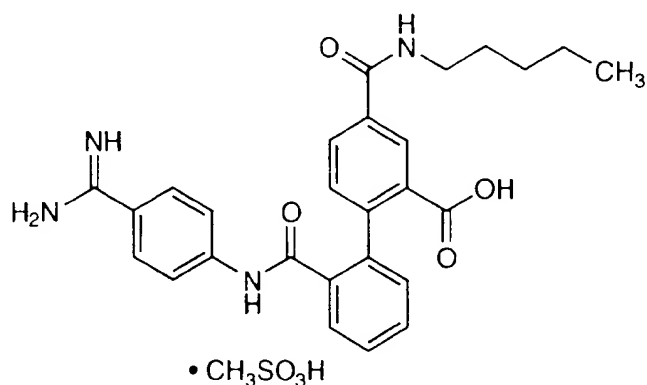


TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 10 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.54(1H, s), 9.16(2H, s), 8.83(2H, s), 8.29(1H, s, J=1.8Hz), 8.17(1H, br.d, J=9.4Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.74(4H, s), 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.52-7.59(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, m), 3.98(1H, m), 2.36(3H, s), 1.09(3H, d, J=6.6Hz), 0.91(9H, s)。

15 実施例 19 (165)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ペンチルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

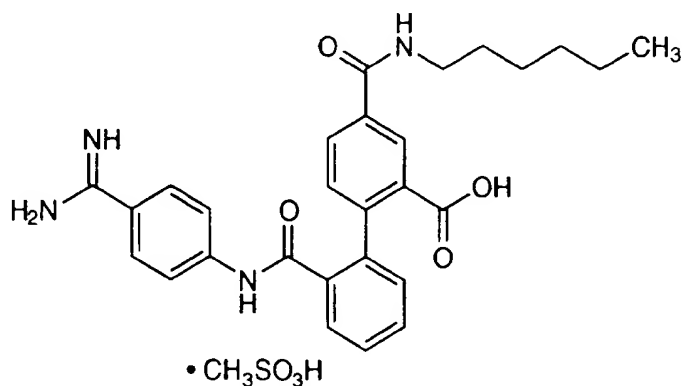


TLC: R_f 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 10.52(1H, s), 9.17(2H, s), 8.89(2H, s), 8.63(1H, br.t, J=6.0Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.74(4H, s),
 5 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.52-7.59(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, m), 3.26(2H, dt, J=6.0, 6.6Hz), 2.36(3H, s), 1.50-1.56(2H, m), 1.26-1.33(4H, m), 0.88(3H, t, J=6.6Hz)。

実施例 19 (166)

- 10 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ヘキシルカルバモイル
 - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



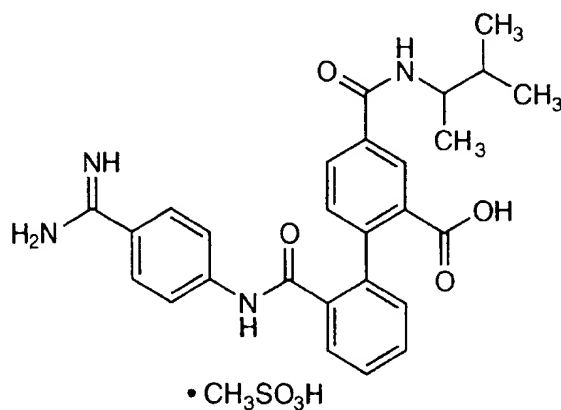
TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

- NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.84(2H, brs), 8.62(1H, t, J=5.4Hz), 8.28(1H, d, J=2.1Hz), 7.95(1H, dd, J=2.1, 8.1Hz), 7.75-7.67(5H, m),
 15

7.60-7.48(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.1Hz), 7.28-7.25(1H, m), 3.24(2H, q, J=6.3Hz), 2.34(3H, s), 1.58-1.42(2H, m), 1.38-1.20(6H, m), 0.85(3H, t, J=6.3Hz)。

実施例 19 (167)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



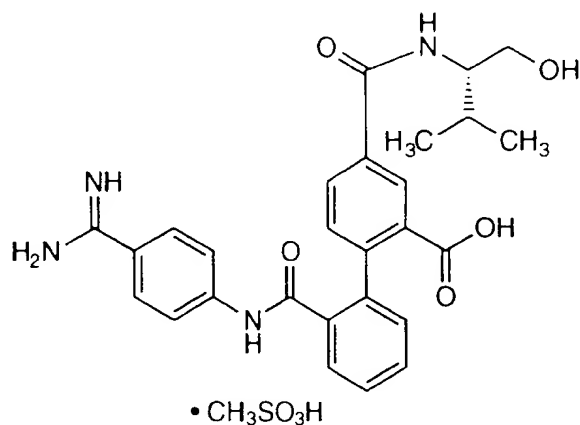
TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

- 10 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.85(2H, brs), 8.33(1H, d, J=9.0Hz), 8.28(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.80-7.68(5H, m), 7.60-7.49(2H, m), 7.30(1H, d, J=7.8Hz), 7.28-7.25(1H, m), 3.88-3.77(1H, m), 2.34(3H, s), 1.75(1H, sextet, J=6.9Hz), 1.09(3H, d, J=6.9Hz), 0.88(6H, dd, J=2.7, 6.9Hz)。

15

実施例 19 (168)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (((1S) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

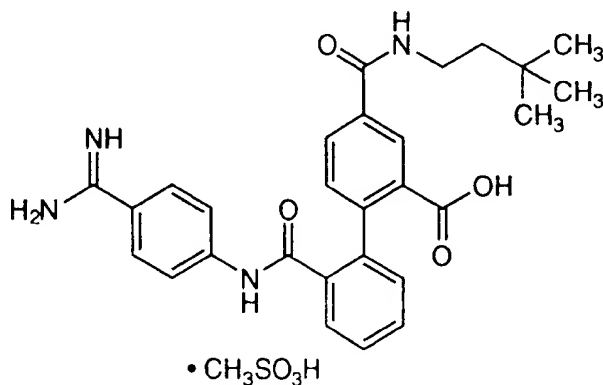


TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 0.5) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.4-12.5(1H, br), 10.54(1H, s), 9.15(2H, br.s),
 8.91(2H, br.s), 8.31(1H, d, J=1.4Hz), 8.19(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, dd, J=1.4,
 5 8.0Hz), 7.73(4H, like s), 7.8-7.5(1H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz),
 7.3-7.2(1H, m), 5.2-3.6(1H, br), 3.81(1H, m), 3.6-3.4(2H, m), 2.37(3H, s),
 1.90(1H, like sextet, J=6.8Hz), 0.90(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz)。

実施例 19 (169)

10 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3, 3-ジメチル
 ブチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



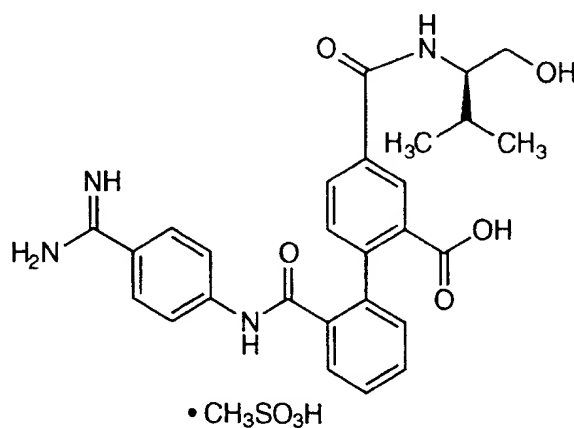
TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.83(1H, br.s), 10.53(1H, s), 9.18(2H, s), 8.92(2H, s),
 15 8.61(1H, br.t, J=6.0Hz), 8.29(1H, d, J=1.8Hz), 7.95(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz),

7.74(4H, s), 7.70(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.51-7.60(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 3.25-3.35(2H, m), 2.36(3H, s), 1.43-1.49(2H, m), 0.93(9H, s)。

5 実施例 19 (170)

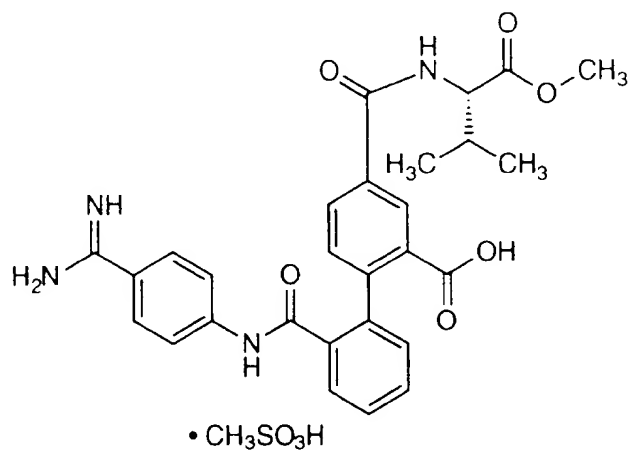
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1R) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) カルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 10 TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 0.5) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.4-11.6(1H, br), 10.54(1H, s), 9.15(2H, br.s), 8.89(2H, br.s), 8.30(1H, d, J=1.8Hz), 8.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.98(1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 7.73(4H, like s), 7.8-7.6(1H, m), 7.65-7.45(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 4.5-3.8(1H, br), 3.81(1H, m), 3.6-3.4(2H, m),
 15 2.36(3H, s), 1.90(1H, like sextet, J=6.9Hz), 0.89(3H, d, J=6.9Hz), 0.86(3H, d, J=6.9Hz)。

実施例 19 (171)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1S) - 1-メ
 20 トキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル - 2-ビフェニル
 カルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.85(1H, d, J=7.6Hz),

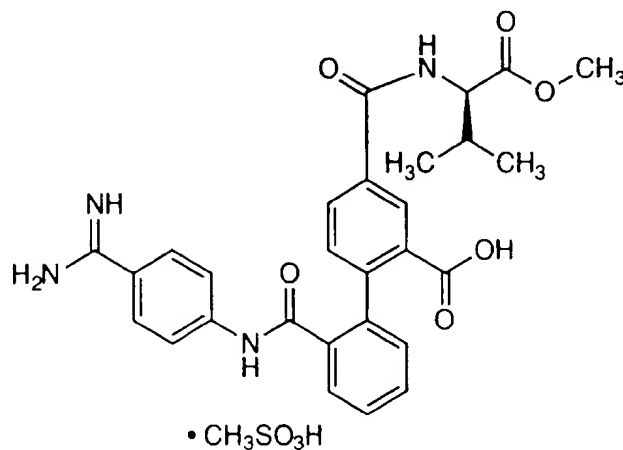
8.83(2H, brs), 8.33(1H, d, J=1.8Hz), 8.01(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.80-7.68(5H,

5 m), 7.59-7.52(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.25(1H, m), 4.30(1H, t,

J=7.4Hz), 3.65(3H, s), 2.32(3H, s), 2.32-2.10(1H, m), 0.98-0.91(6H, m)。

実施例 19 (172)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1R) - 1-メ
 10 トキシカルボニル - 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニル
 カルボン酸・メタンスルホン酸塩



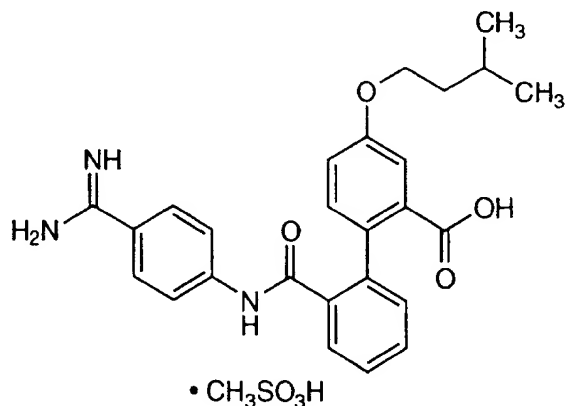
TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.5(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.85(1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.83(2H, brs), 8.33(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.01(1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.80-7.68(5H, m), 7.59-7.50(2H, m), 7.33(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30-7.25(1H, m), 4.30(1H, t, $J=7.8$ Hz), 3.65(3H, s), 2.33(3H, s), 2.33-2.10(1H, m), 0.98-0.91(6H, m)。

5

実施例 19 (173)

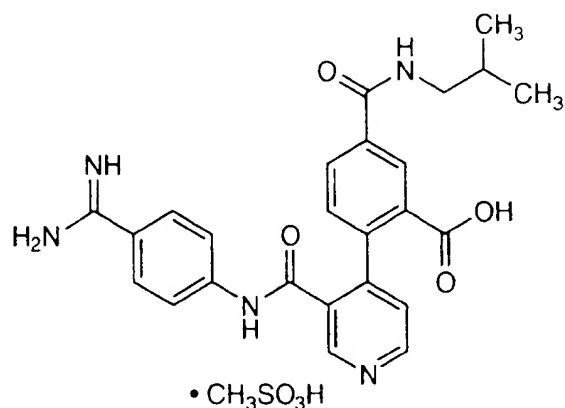
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (3-メチルブトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 10 TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.4(1H, s), 9.14(2H, brs), 8.83(2H, brs), 7.76-7.60(5H, m), 7.52-7.46(2H, m), 7.30-7.05(4H, m), 4.01(2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.33(3H, s), 1.85-1.54(3H, m), 0.91(6H, d, $J=6.6$ Hz)。

15 実施例 19 (174)

2 - (3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 11.12(1H, s), 9.24(2H, brs), 9.10(1H, s), 9.03(2H, brs),

8.90(1H, d, J=5.5Hz), 8.76(1H, brt, J=5.5Hz), 8.42(1H, d, J=2.0Hz), 8.08(1H, dd,

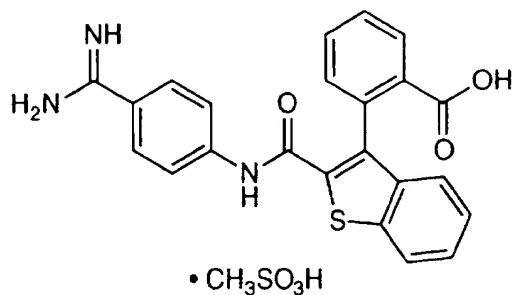
5 J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.77(4H, s), 7.70(1H, d, J=5.5Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz),

3.09(2H, t, J=6.0Hz), 2.38(3H, s), 1.95-1.75(1H, m), 0.88(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 19 (175)

2-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)ベンゾチオフェン-3-

10 イル)安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

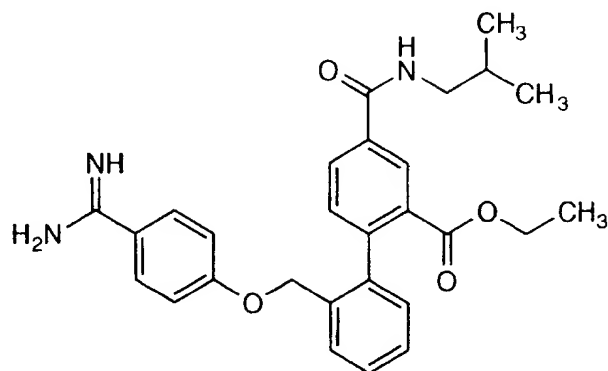
NMR(d₆-DMSO): δ 12.8(1H, brs), 10.03(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.89(2H,

brs), 8.13(1H, d, J=8.0Hz), 7.99(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz),

15 7.69-7.48(5H, m), 7.45-7.36(2H, m), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (176)

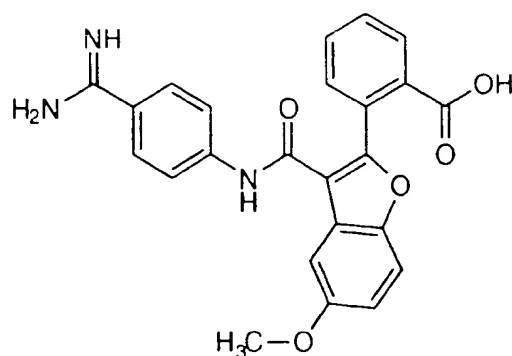
2' - (4-アミノフェノキシメチル) - 4 - ((2-メチルプロピル)
カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



- 5 TLC: R_f 0.56 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
NMR(d₆-DMSO): δ 9.15(2H, brs), 8.92(2H, brs), 8.71(1H, brt, J=6.0Hz),
8.31(1H, d, J=2.0Hz), 8.04(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.59-
7.53(1H, m), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.36(2H, m), 7.17-7.12(1H, m), 7.01(2H,
d, J=9.0Hz), 4.92(1H, d, J=12Hz), 4.85(1H, d, J=12Hz), 3.98(2H, q, J=7.0Hz),
10 3.08(2H, t, J=6.0Hz), 1.97-1.72(1H, m), 0.88(6H, d, J=7.0Hz), 0.84(3H, t,
J=7.0Hz)。

実施例 19 (177)

- 2 - (3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-メトキシベンゾフ
15 ラン-2-イル) 安息香酸・メタンサルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.8(1H, broad), 10.48(1H, brs), 9.17(2H, brs),

8.89(2H, brs), 7.91(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.83(2H, d, J=9.0Hz), 7.78(2H, d,

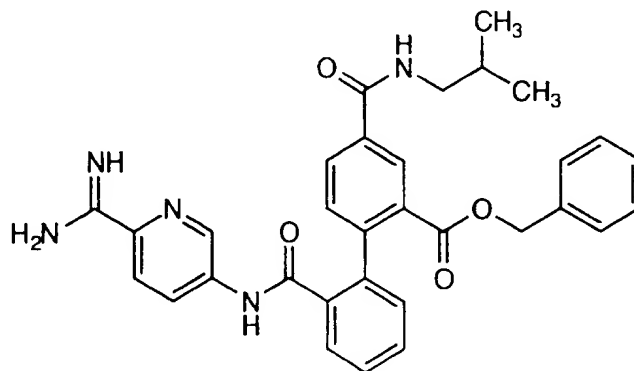
5 J=9.0Hz), 7.74(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.70(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.62(1H,

td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.60(1H, d, J=9.0Hz), 7.26(1H, d, J=2.5Hz), 7.03(1H, dd,

J=9.0Hz, 2.5Hz), 3.83(3H, s), 2.34(3H, s)。

実施例 19 (178)

10 2' - (6 - アミジノピリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.1) ;

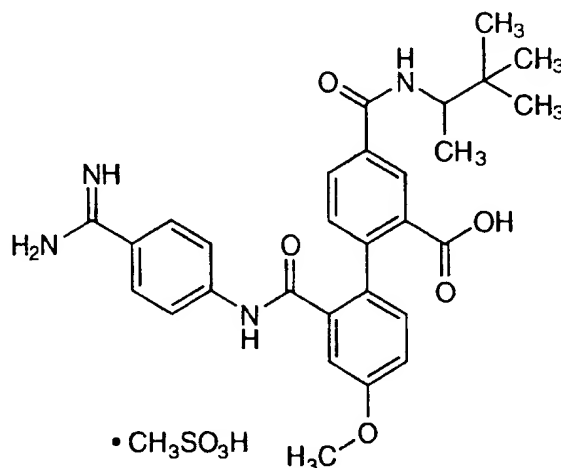
NMR (CD₃OD) : δ 8.78(1H, d, J=1.8Hz), 8.33(1H, d, J=1.8Hz), 8.19(1H, dd,

15 J=2.6, 8.8Hz), 8.04(1H, s), 7.99(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.60-7.48(2H, m),

7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.33-7.29(1H, m), 7.25-7.21(3H, m), 7.14-7.09(2H, m), 5.10(2H, s), 3.18(2H, d, J=7.0Hz), 2.02-1.81(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 19 (179)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 - ((1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



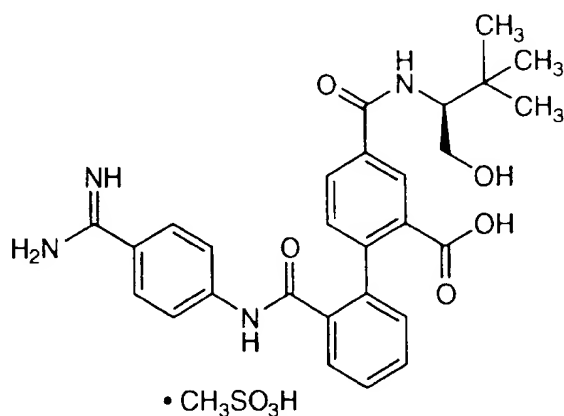
TLC: Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:水=10:2:1) ;

- 10 NMR (d₆-DMSO): δ 12.9-12.7(1H, broad), 10.55(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.91(2H, brs), 8.23(1H, d, J=2.0Hz), 8.16(1H, d, J=9.5Hz), 7.92(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.73(4H, s), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, d, J=2.5Hz), 7.18(1H, d, J=8.5Hz), 7.13(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 3.97(1H, dq, J=9.5Hz, 7.0Hz), 3.87(3H, s), 2.33(3H, s), 1.08(3H, t, J=7.0Hz), 0.89(9H, s)。

15

実施例 19 (180)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1S) - 1-ヒドロキシメチル - 2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル) - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

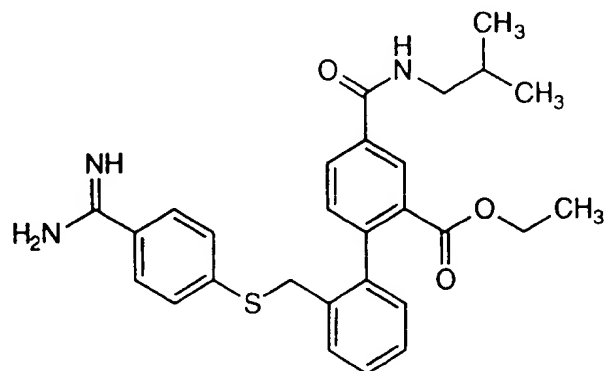


TLC: R_f 0.40 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.5(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.86(2H, brs), 8.86(1H, d, J=1.8Hz), 8.09(1H, d, J=9.6Hz), 7.98(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.73-7.67(5H, m),
 5 7.67-7.52(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.28-7.24(1H, m), 4.40(1H, brs), 3.96-3.82(1H, m), 3.70-3.62(1H, m), 3.51-3.41(1H, m), 2.33(3H, s), 0.88(9H, s)。

実施例 19 (181)

2' - (4 - アミジノフェニルチオメチル) - 4 - ((2 - メチルプロピ
 10 ル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・エチルエステル



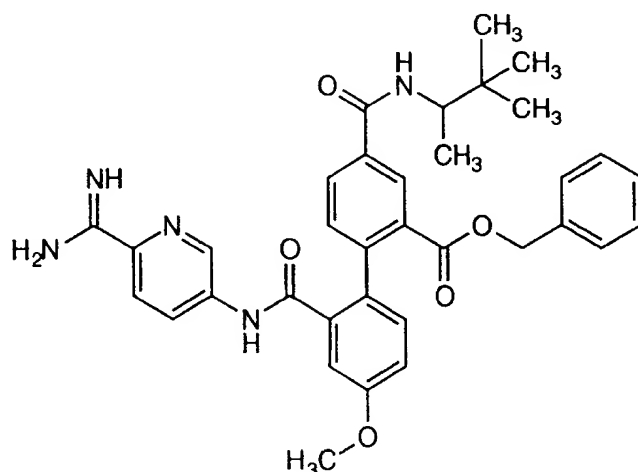
TLC: R_f 0.67 (クロロホルム: メタノール: 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 9.25(2H, s), 8.97(2H, s), 8.73(1H, br.t, J=6.6Hz),
 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 8.08(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz),
 15 7.53(1H, m), 7.45(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.38(4H, m), 7.10(1H, m), 4.13(1H, d,

J=13.0Hz), 4.04(1H, d, J=13.0Hz), 4.02(2H, q, J=7.2Hz), 3.12(2H, t, J=6.6Hz), 1.87(1H, m), 0.91(6H, d, J=6.6Hz), 0.89(3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 19 (182)

- 5 2' - (6-アミノピリジン-3-イルカルバモイル) - 2 - ((1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 10 NMR(CD₃OD) : δ 8.77(1H, d, J=2.5Hz), 8.25(1H, d, J=2.0Hz), 8.18(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 8.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.93(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.17(5H, m), 7.26-7.09(2H, m), 7.08(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 5.10(2H, s), 4.05(1H, q, J=7.0Hz), 3.89(3H, s), 1.15(3H, d, J=7.0Hz), 0.95(9H, s)。

15

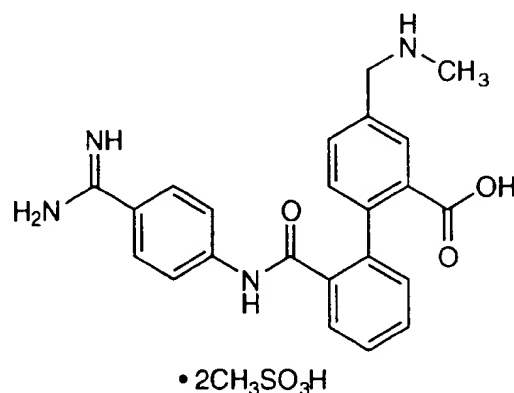
実施例 20 ~ 実施例 20 (20)

- 実施例 19 (86) ~ 実施例 19 (94)、実施例 19 (55)、実施例 19 (95)、実施例 19 (105)、実施例 19 (133) ~ 実施例 19 (136)、実施例 19 (158)、実施例 19 (176)、実施例 19 (178)、および実施例 19 (181) ~ 実施例 19 (182) で製造し
- 20

た化合物を、実施例 4、実施例 2、実施例 11 または参考例 8 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 20

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-メチルアミノメチル - 2-ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩



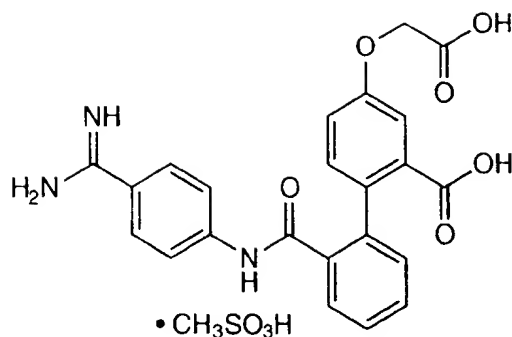
TLC: R_f 0.29 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.55(1H, s), 9.15(2H, s), 8.92(2H, s), 8.85(2H, br.s),

- 10 8.01(1H, d, J=1.8Hz), 7.75(4H, s), 7.70(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.62(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.52-7.58(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 4.20(2H, t, J=5.6Hz), 2.57(3H, t, J=5.6Hz), 2.37(6H, s)。

実施例 20 (1)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-カルボキシメトキシ - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 0.5) ;

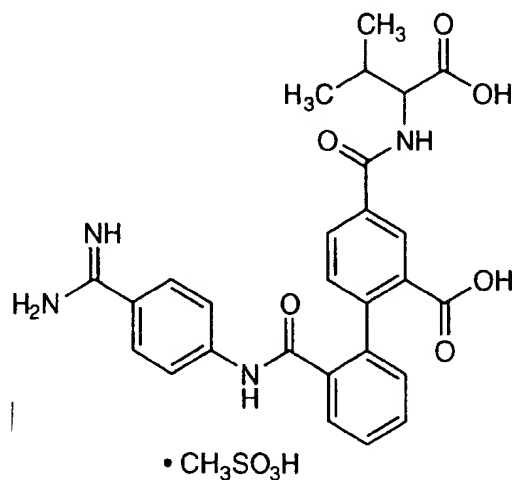
NMR (d₆-DMSO) : δ 13.4-12.5(2H, br), 10.41(1H, s), 9.20(2H, br.s),

8.97(2H, br.s), 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.7-7.6(1H, m), 7.6-

5 7.4(2H, m), 7.28(1H, d, J=2.8Hz), 7.3-7.1(2H, m), 7.06(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz),
4.72(2H, s), 2.31(3H, s)。

実施例 20 (2)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-カルボキシ-
10 2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタン
スルホン酸塩



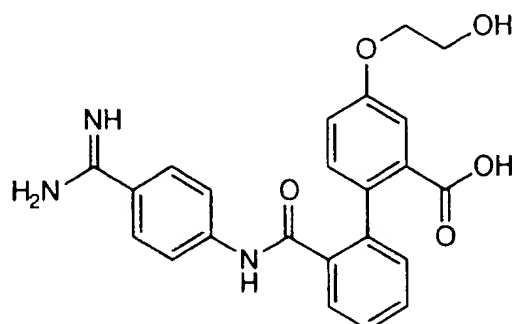
TLC : R_f 0.12 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.57(1H, s), 9.24(2H, s), 9.04(2H, s), 8.68(1H, d,

J=7.8Hz), 8.34(1H, s), 8.02(1H, d, J=7.8Hz), 7.76(5H, br.s), 7.52-7.60(2H, m), 7.26-7.36(2H, m), 4.31(1H, t, J=7.0Hz), 2.37(3H, s), 2.19(1H, m), 0.99(3H, d, J=6.0Hz), 0.97(3H, d, J=6.0Hz)。

5 実施例 20 (3)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



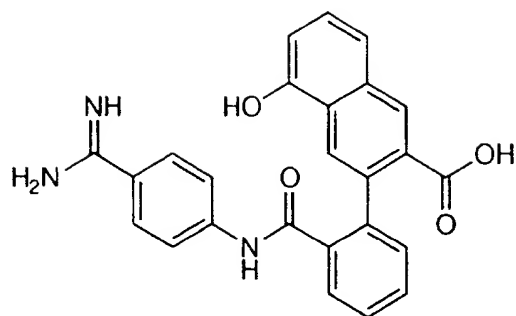
• CH₃SO₃H

TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

10 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.1-12.0(1H, br), 10.36(1H, s), 9.13(2H, br.s), 8.78(2H, br.s), 7.8-7.5(5H, m), 7.6-7.4(2H, m), 7.4-7.0(4H, m), 4.00(2H, t, J=4.8Hz), 3.69(2H, t, J=4.8Hz), 3.6-3.2(1H, br), 2.31(3H, s)。

実施例 20 (4)

15 3 - (2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 5-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



•CH₃SO₃H

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

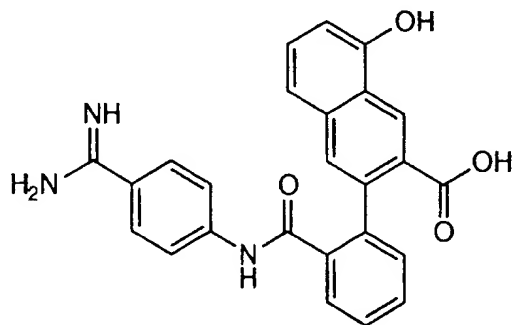
NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.2(1H, br), 10.45(1H, s), 10.31(1H, br.s),

9.09(2H, br.s), 8.75(2H, br.s), 8.35(1H, s), 7.91(1H, s), 7.75-7.3(10H, m),

5 6.94(1H, d, J=7.4Hz), 2.31(3H, s)。

実施例 20 (5)

3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 8 - ヒドロ
キシ - 2 - ナフタレンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



•CH₃SO₃H

10

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.0(1H, br), 10.6-10.4(1H, br), 10.43(1H, s),

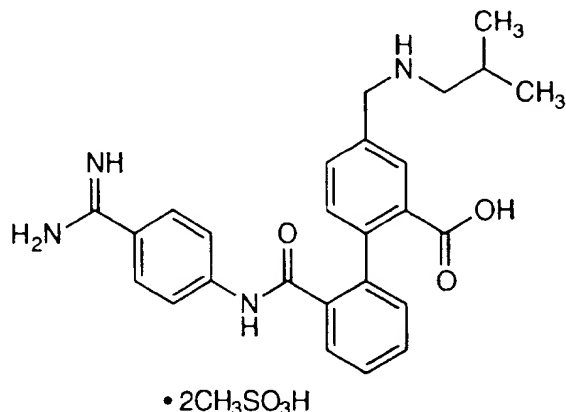
9.12(2H, brs), 8.85(2H, brs), 8.66(1H, s), 7.8-7.5(8H, m), 7.5-7.3(3H, m),

6.92(1H, d, J=6.4Hz), 2.32(3H, s)。

15

実施例 20 (6)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル) アミノメチル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

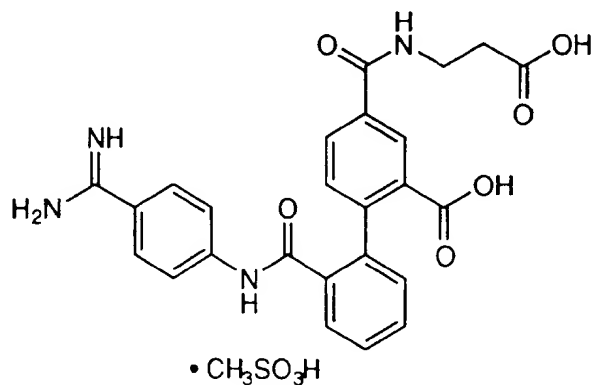


TLC: Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1) ;

- 5 NMR(d₆-DMSO): δ 10.6(1H, s), 9.16(2H, brs), 8.94(2H, brs), 8.75(2H, brs), 8.05(1H, s), 7.80-7.60(6H, m), 7.60-7.50(2H, m), 7.34-7.23(2H, m), 4.22(2H, brs), 2.79(2H, brs), 2.39(3H, s), 2.37(3H, s), 2.06-1.93(1H, m), 0.94(6H, d, J=6.6Hz)。

10 実施例 20 (7)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-カルボキシエチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1) ;

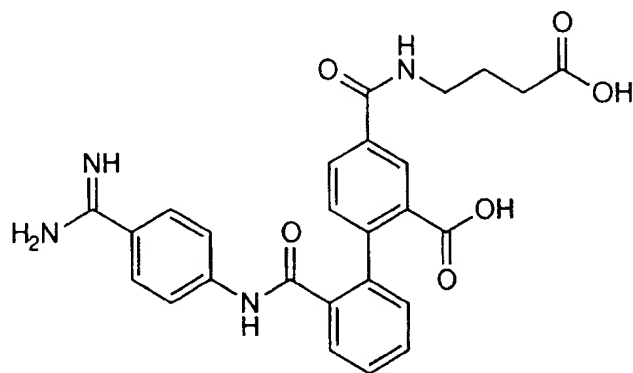
- 15 NMR(d₆-DMSO): δ 13.0-12.0(2H, broad), 10.53(1H, s), 9.18(2H, brs),

8.92(2H, brs), 8.74(1H, brt, J=5.5Hz), 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.28(4H, s), 7.70(1H, dd, J=7.5Hz, 2.0Hz), 7.62-7.47(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, dd, J=7.5Hz, 2.0Hz), 3.45(2H, q, J=7.0Hz), 2.51(2H, t, J=7.0Hz), 2.34(3H, s)。

5

実施例 20 (8)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-カルボキシプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・塩酸塩

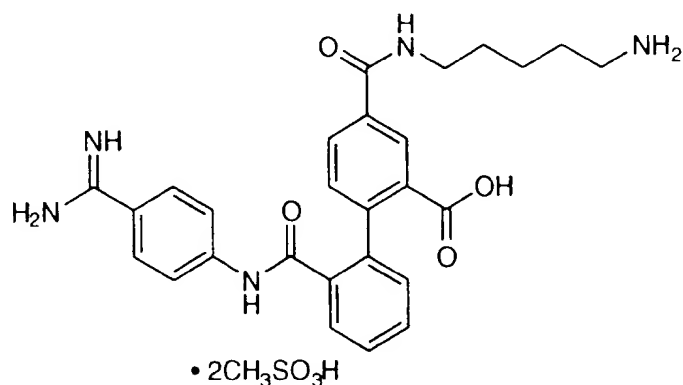


• HCl

- 10 TLC : R_f 0.65 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.8-12.1(2H, broad), 10.57(1H, s), 9.25(2H, brs),
 9.04(2H, brs), 8.71(1H, brt, J=6.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, dd,
 J=7.5Hz, 2.0Hz), 7.77(2H, d, J=9.0Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.70(1H, dd,
 J=7.5Hz, 2.0Hz), 7.62-7.47(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, dd, J=7.5Hz,
 15 2.0Hz), 3.27(2H, q, J=6.0Hz), 2.27(2H, t, J=7.0Hz), 1.74(2H, quint, J=7.0Hz)。

実施例 20 (9)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((5-アミノペンチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩

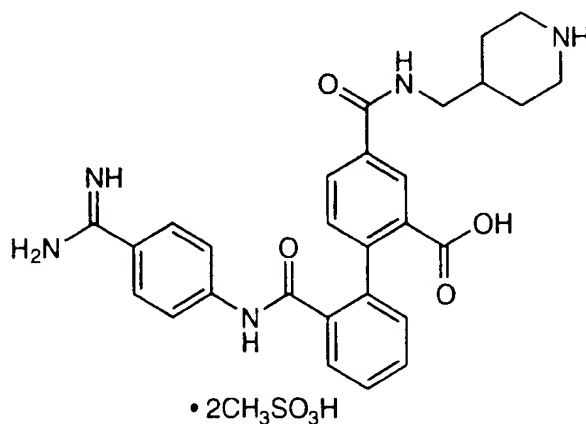


TLC : Rf 0.11 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 10.6(1H, s), 9.15(2H, brs), 8.90(2H, brs), 8.66(1H, t, J=5.6Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 7.98(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.81-7.35(7H, m),
 5 7.35-7.26(2H, m), 4.20(3H, brs), 3.28(2H, q, J=6.2Hz), 2.79(2H, q, J=7.4Hz),
 2.37(3H, s), 2.36(3H, s), 1.70-1.20(6H, m)。

実施例 20 (10)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((ピペリジン-4-
 10 イルメチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩



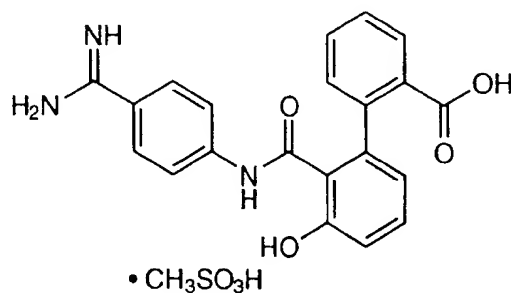
TLC : Rf 0.16 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 10.6(1H, s), 9.17(2H, brs), 8.95(2H, brs), 8.78(1H, t, J=6.0Hz), 8.58-8.55(1H, m), 8.32(1H, d, J=1.8Hz), 8.25-8.21(1H, m), 7.99(1H,
 15

dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 7.78-7.70(5H, m), 7.60-7.53(2H, m), 7.35-7.27(2H, m), 3.29-3.17(4H, m), 2.89-2.79(2H, m), 2.39(6H, s), 1.84-1.80(3H, m), 1.42-1.30(2H, m)。

実施例 20 (11)

- 5 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3' - ヒドロキシー - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

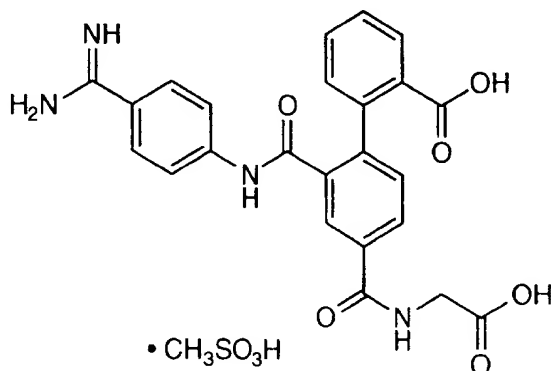


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

- 10 NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.0(1H, broad), 10.34(1H, s), 10.20-9.85(1H, broad), 9.13(2H, brs), 8.94(2H, brs), 7.76(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.50-7.18(4H, m), 6.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.41(3H, s)。

実施例 20 (12)

- 15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

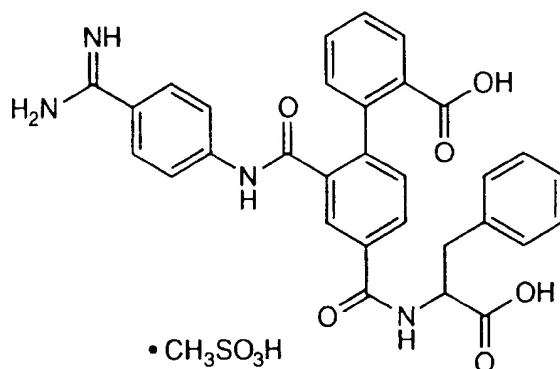


TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル:酢酸:水 = 3:1:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.60(1H, s), 9.15(2H, s), 9.03(1H, br.t, J=5.4Hz),
8.81(2H, s), 8.17(1H, d, J=1.6Hz), 8.03(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.87(1H, dd,
J=1.6, 7.8Hz), 7.75(2H, d, J=9.2Hz), 7.70(2H, d, J=9.2Hz), 7.55(1H, dd, J=1.8,
5 8.0Hz), 7.44(1H, dt, J=1.8, 8.0Hz), 7.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.27(1H, dd, J=1.8,
8.0Hz), 3.99(2H, br.d, J=5.4Hz), 2.34(3H, s)。

実施例 20 (13)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (1-カルボキシ
10 - 2-フェニルエチル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メ
タンスルホン酸塩

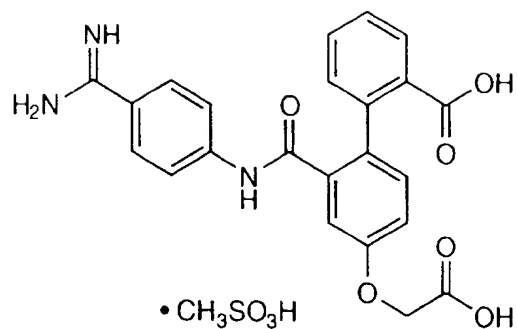


TLC: Rf 0.76 (酢酸エチル:酢酸:水 = 3:1:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.57(1H, s), 9.16(2H, s), 8.92(1H, br.d, J=5.4Hz),
15 8.87(2H, s), 8.09(1H, s), 7.97(1H, d, J=7.8Hz), 7.87(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(2H, d,
J=9.2Hz), 7.70(2H, d, J=9.2Hz), 7.55(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz),
7.19-7.38(7H, m), 4.70(1H, m), 3.04-3.29(2H, m), 2.35(3H, s)。

実施例 20 (14)

20 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - カルボキシメトキシ
- 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



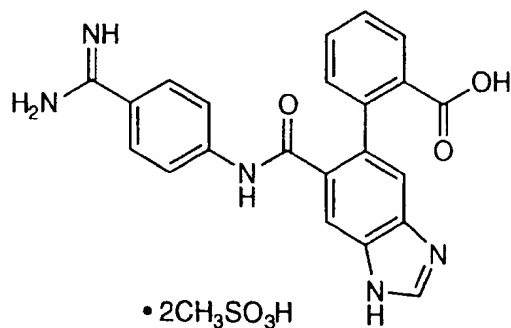
TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 0.5) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.37(1H, s), 9.14(2H, br.s), 8.84(2H, br.s), 7.8-7.6(5H, m), 7.49(1H, t, J=6.8Hz), 7.37(1H, t, J=6.8Hz), 7.3-7.0(4H, m), 4.79(2H, s), 4.4-

5 2.8(2H, br), 2.35(3H, s)。

実施例 20 (15)

2 - (6 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ベンズイミダゾール - 5 - イル) 安息香酸・2 メタンスルホン酸塩



10

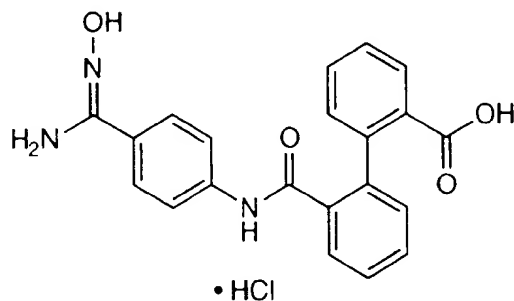
TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.57(1H, s), 9.37(1H, s), 9.17(2H, s), 8.82(2H, s), 8.10(1H, s), 7.86(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(2H, d, J=9.0Hz), 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.63(1H, s), 7.56(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, d, J=7.8Hz),

15 2.35(6H, s)。

実施例 20 (16)

2' - (4 - (N²-ヒドロシアマジノ) フェニルカルバモイル) - 2 -
 ビフェニルカルボン酸・塩酸塩

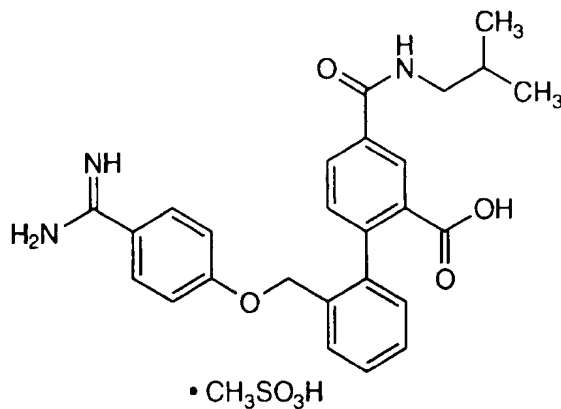


TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

5 NMR(d₆-DMSO): δ 10.47(1H, s), 8.92(2H, brs), 7.80(1H, dd, J=1.0, 8.0Hz),
 7.70-7.30(9H, m), 7.28-7.18(2H, m), 3.80-3.00(2H, m)。

実施例 20 (17)

2' - (4 - アミジノフェノキシメチル) - 4 - ((2 - メチルプロピル)
 10 カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



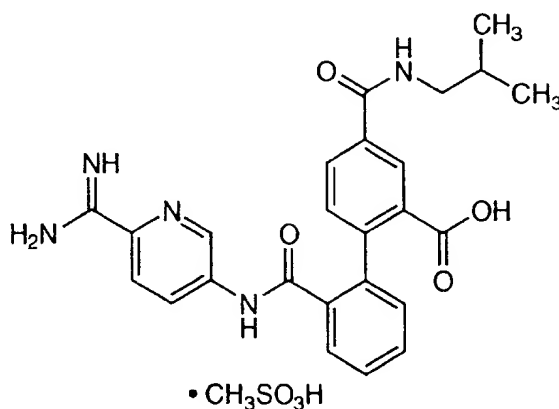
TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 13.0-12.7(1H, broad), 9.08(2H, brs), 8.84(2H, brs),
 8.67(1H, brt, J=6.0Hz), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 7.98(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),
 15 7.70(2H, d, J=9.0Hz), 7.54-7.48(1H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.44-7.33(2H, m),
 7.18-7.12(1H, m), 7.04(2H, d, J=9.0Hz), 4.92(2H, s), 3.08(2H, t, J=6.0Hz),

2.31(3H, s), 1.95-1.75(1H, m), 0.88(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 20 (18)

2' - (6-アミジノピリジン-3-イルカルバモイル) - 4 - ((2-メ
5 チルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホ
ン酸塩

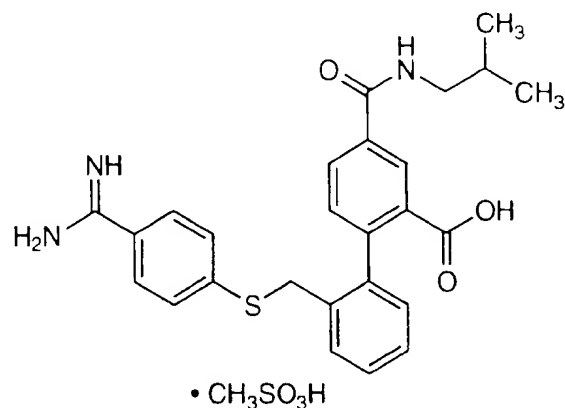


TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.9(1H, s), 9.38(2H, brs), 9.12(2H, brs), 8.90(1H, d,
10 J=2.2Hz), 8.66(1H, t, J=6.0Hz), 8.29(1H, d, J=1.8Hz), 8.26-8.16(2H, m),
7.98(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.75(1H, dd, J=1.8, 7.0Hz), 7.68-7.52(2H, m), 7.35-
7.28(2H, m), 3.08(1H, t, J=6.2Hz), 2.34(3H, s), 1.91-1.77(1H, m), 0.88(6H, d,
J=6.6Hz)。

15 実施例 20 (19)

2' - (4-アミジノフェニルチオメチル) - 4 - ((2-メチルプロピ
ル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

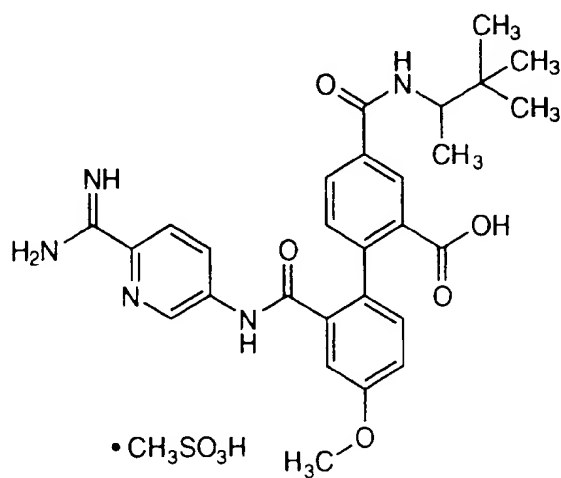
NMR (d₆-DMSO): δ 9.18(2H, s), 8.89(2H, s), 8.70(1H, br. t, J=6.3Hz),

8.38(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz),

- 5 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.38(4H, m), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 4.17(1H, d, J=13.6Hz), 4.02(1H, d, J=13.6Hz), 3.11(2H, t, J=6.3Hz), 2.36(3H, s), 1.87(1H, m), 0.90(6H, d, J=6.3Hz)。

実施例 20 (20)

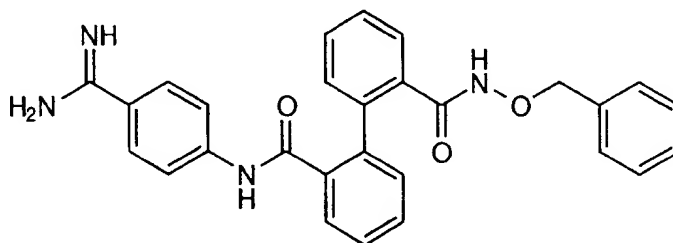
- 10 2' - (6 - アミジノピリジン - 3 - イルカルバモイル) - 4' - メトキシ
- 4 - ((1, 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェ
ニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:水=10:2:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.0(1H, broad), 10.88(1H, s), 9.36(2H, brs),
 9.10(2H, brs), 8.91(1H, d, J=2.5Hz), 8.27(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 8.23(1H, d,
 J=2.0Hz), 8.17(1H, d, J=9.0Hz), 8.15(1H, d, J=9.0Hz), 7.94(1H, dd, J=8.0Hz,
 5 2.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.29(1H, d, J=2.0Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz),
 7.16(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 3.98(1H, dq, J=9.0Hz, 7.0Hz), 3.88(3H, s),
 2.34(3H, s), 1.07(3H, d, J=7.0Hz), 0.89(9H, s)。

実施例 21

- 10 N-ベンジルオキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-
 ビフェニルカルボキサミド



- 実施例 19 (1) で製造した化合物 (147 mg) および O-ベンジルヒ
 ドロキシアミン・塩酸塩 (178 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml)
 15 およびピリジン (1 ml) に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1
 15 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合溶液をろ過し、ろ過
 物をジメチルホルムアミドで洗浄した。洗浄液とろ液をあわせ、濃縮した。
 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノー
 ル:水=9:1:0.1→8:2:0.1) で精製し、下記物性値を有する本発明
 20 化合物を得た。

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 10.88(1H, brs), 9.40-8.70(3H, broad), 7.75-7.63(3H, m),
 7.60-7.46(4H, m), 7.46-7.32(8H, m), 7.18-7.10(2H, m), 4.73(2H, s)。

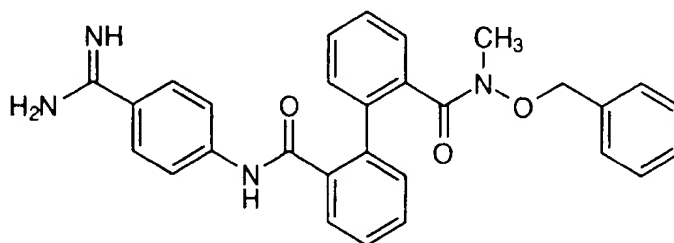
実施例 21 (1) ~ 実施例 21 (10)

実施例 19 (1)、実施例 19 (41)、実施例 19 (47) ~ 実施例 19 (48)、実施例 6、実施例 19 (100)、実施例 4、実施例 19 (1512)、実施例 19 (159) および実施例 19 (1) で製造した化合物を
5 実施例 21 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

ただし、実施例 21 (1) においては、O-ベンジルヒドロキシアミンの
代わりに N-メチル-O-ベンジルヒドロキシアミンを用い、実施例 21
(10) においては、O-ベンジルヒドロキシアミンの代わりにシアナミド
10 を用いた。

実施例 21 (1)

N-ベンジルオキシ-N-メチル-2'-(4-アミジノフェニルカルバモ
イル)-2-ビフェニルカルボキサミド

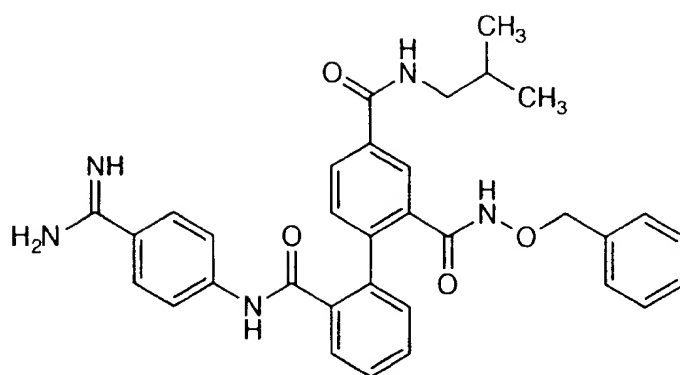


15

TLC: R_f 0.24 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);
NMR(d₆-DMSO): δ 10.9-10.3(1H, broad), 9.17(3H, brs), 7.76-7.00(17H, m),
4.84(2H, brs), 3.17(3H, brs)。

20 実施例 21 (2)

N-ベンジルオキシ-2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-4-
(2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド



TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.92(1H, br.s), 9.08(3H, br.s), 8.63(1H, br.t, J=6.6Hz),

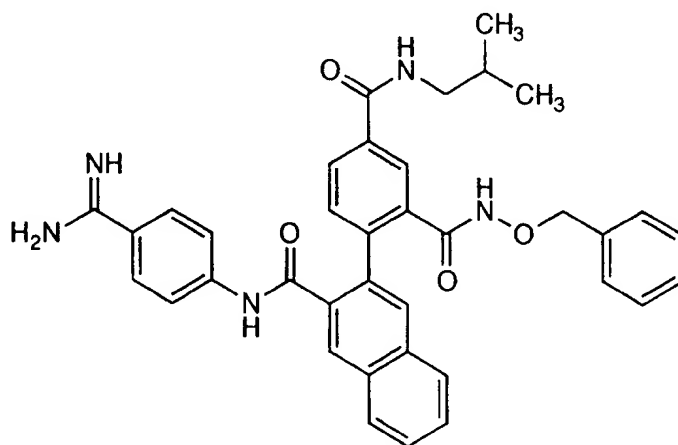
8.01(1H, d, J=1.8Hz), 7.90(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.69-7.76(3H, m), 7.55-

5 7.62(4H, m), 7.37(5H, s), 7.26(1H, d, J=8.0Hz), 7.16(1H, m), 4.75(2H, s),

3.07(2H, t, J=6.6Hz), 1.84(1H, m), 0.88(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 21 (3)

N-ベンジルオキシ-2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナ
10 フタレン-2-イル)-5-((2-メチルプロピル)カルバモイル)ベン
ズカルボキサミド



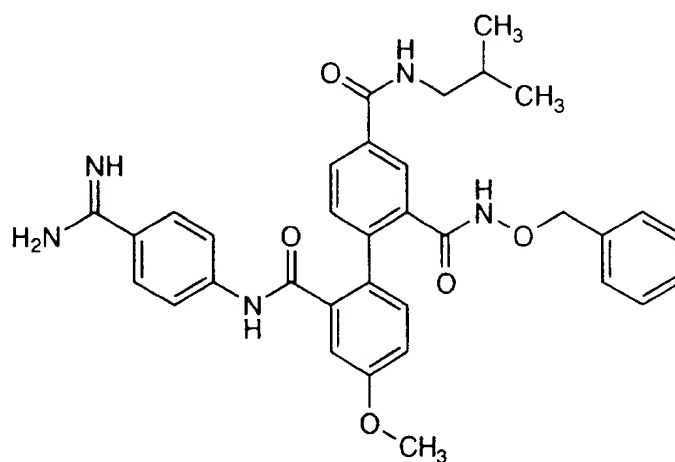
TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.24(1H, s), 8.06(1H, m), 8.00(1H, d, J=1.8Hz), 7.94(1H,

m), 7.87(1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{Hz}$), 7.64-7.70(7H, m), 7.35(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16-7.29(5H, m), 4.65(2H, br.s), 3.18(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.91(1H, m), 0.95(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

5 実施例 21 (4)

N-ベンジルオキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-メトキシ-4-(2-メチルプロピル)カルバモイル-2-ビフェニルカルボキサミド

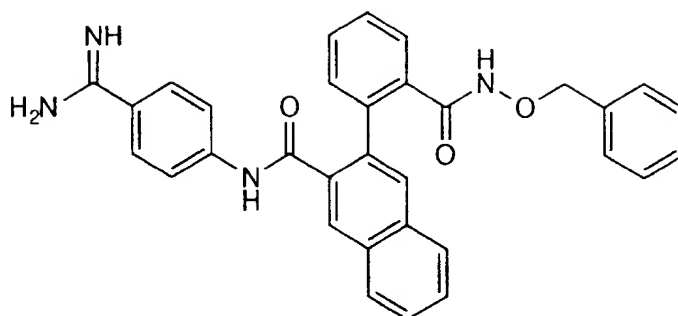


- 10 TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;
 NMR(CD₃OD): δ 7.93(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{Hz}$),
 7.68(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.39(5H, s), 7.26(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.22(1H, t, $J=1.4\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 4.84(2H, s), 3.90(3H, s), 3.16(2H, d,
 $J=7.4\text{Hz}$), 1.89(1H, m), 0.94(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

15

実施例 21 (5)

N-ベンジルオキシ-2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-ベンズカルボキサミド

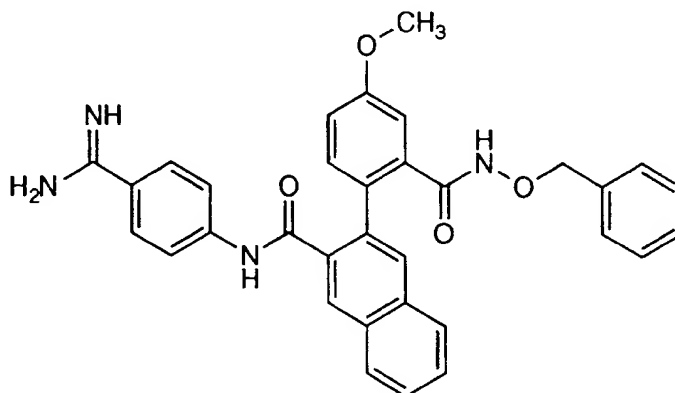


TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;
 NMR(d_6 -DMSO): δ 11.21(1H, br), 9.11(3H, br), 8.29(1H, s), 8.11(1H, m),
 7.95(1H, m), 7.8-7.5(7H, m), 7.6-7.3(4H, m), 7.4-7.1(6H, m), 4.63(2H, s)。

5

実施例 21 (6)

N-ベンジルオキシ-2-((3-((4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-メトキシベンズカルボキサミド

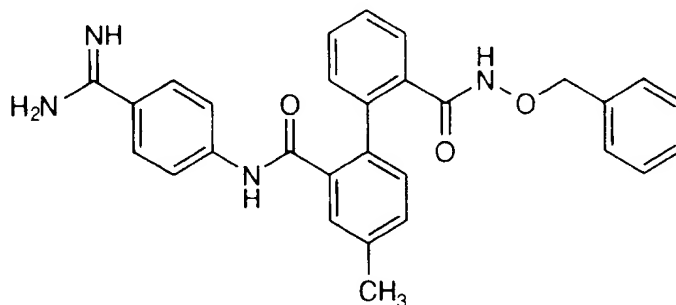


10 TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;
 NMR(d_6 -DMSO): δ 11.87(1H, s), 11.04(1H, s), 9.3-9.0(3H, s), 8.27(1H, s),
 8.10(1H, m), 7.96(1H, m), 7.78(2H, d, J=9.4Hz), 7.8-7.5(4H, m), 7.5-7.1(7H, m),
 7.1-6.9(2H, m), 4.64(2H, s), 3.77(3H, s)。

15 実施例 21 (7)

N-ベンジルオキシ-2'-((4-アミノフェニルカルバモイル)-4'

ーメチルー2ービフェニルカルボキサミド



TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:水=10:3:0.2) ;

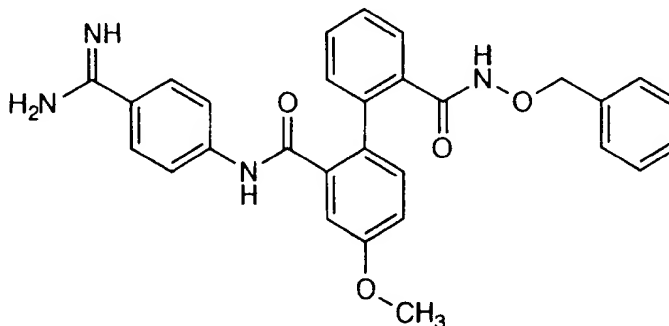
NMR(d_6 -DMSO): δ 11.92(1H, br.s), 10.83(1H, s), 9.4-8.8(3H, br), 7.72(3H,

5 d, J=8.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.6-7.2(9H, m), 7.10(1H, d, J=7.8Hz), 7.03(1H, d, J=7.8Hz), 4.75(2H, s), 2.40(3H, s)。

実施例21(8)

N-ベンジルオキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'

10 ーメトキシ-2-ビフェニルカルボキサミド



TLC: Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR(CD_3OD): δ 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 7.45-

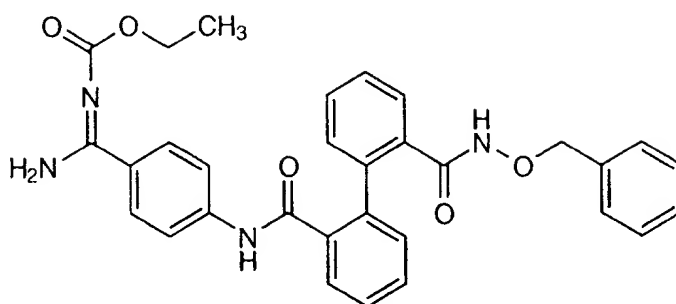
7.28(8H, m), 7.22-7.11(2H, m), 7.09-7.07(2H, m), 4.82(2H, s), 3.88(3H, s)。

15

実施例21(9)

N-ベンジルオキシ-2'-(4-(N²-エトキシカルボニルアミノ)

フェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボキサミド

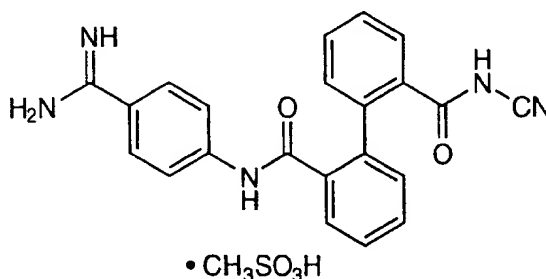


TLC: Rf 0.58 (トルエン:酢酸エチル = 1:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.85(1H, br.s), 10.70(1H, s), 9.2-8.8(2H, br), 7.85(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66(1H, m), 7.6-7.5(2H, m), 7.5-7.3(10H, m), 7.2-7.1(2H, m), 4.71(2H, s), 4.03(2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.20(3H, t, $J=7.4$ Hz)。

実施例 21 (10)

N-シアノ-2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩



TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル:酢酸:水 = 6:1:0.5);

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.81(1H, s), 9.17(2H, br.s), 8.89(2H, br.s), 7.74(4H, like s), 7.8-7.4(6H, m), 7.29(2H, t, $J=8.0$ Hz), 6.0-4.0(1H, br), 2.35(3H, s)。

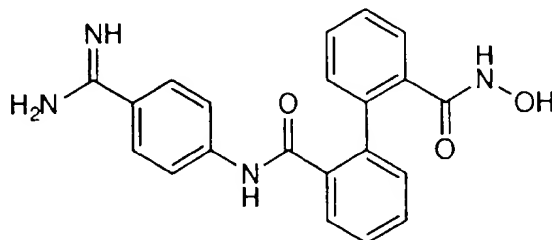
15

実施例 22 ~ 実施例 22 (9)

実施例 21 ~ 実施例 21 (9) で製造した化合物を実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 2 2

N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド



5

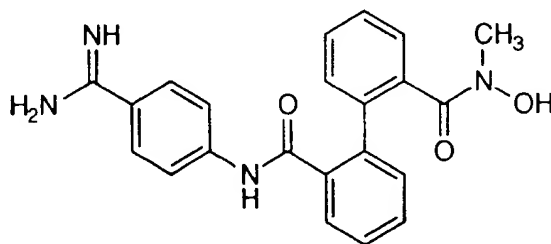
TLC: Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.8-11.2(1H, broad), 11.21(1H, s), 9.7-8.7(4H, broad),

7.77-7.60(3H, m), 7.60-7.30(7H, m), 7.20-7.04(2H, m)。

10 実施例 2 2 (1)

N-ヒドロキシ-N-メチル-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩



•CH₃SO₃H

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

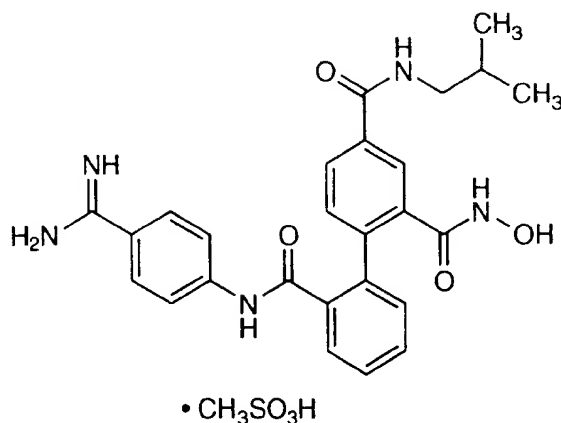
15 NMR(d_6 -DMSO): δ 10.41(1H, brs), 10.03(1H, brs), 9.10-8.55(4H, broad),

7.70(2H, d, J=7.0Hz), 7.67-7.65(1H, m), 7.53-7.47(5H, m), 7.37-7.32(2H, m),

7.31-7.28(1H, m), 7.15-7.13(1H, m), 3.21(3H, s), 2.37(3H, s)。

実施例 2 2 (2)

N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩

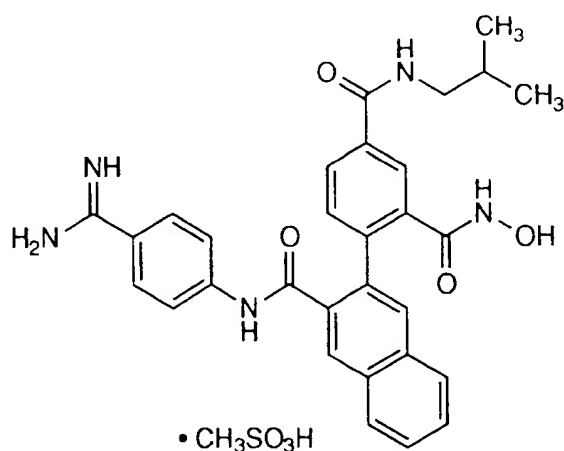


- 5 TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3);
 NMR(d₆-DMSO): δ 11.53(1H, s), 11.18(1H, s), 9.13(2H, s), 8.85(2H, s),
 8.61(1H, br. t, J=6.2Hz), 8.02(1H, d, J=1.8Hz), 7.90(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.68-
 7.73(3H, m), 7.54-7.59(4H, m), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.14(1H, m), 3.06(2H, t,
 J=6.2Hz), 2.34(3H, s), 1.82(1H, m), 0.87(6H, d, J=6.6Hz)。

10

実施例 22 (3)

N-ヒドロキシ-2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-((2-メチルプロピル)カルバモイル)ベンズカルボキサミド・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.19 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.49(1H, s), 11.31(1H, s), 9.15(2H, s), 8.81(2H, s),

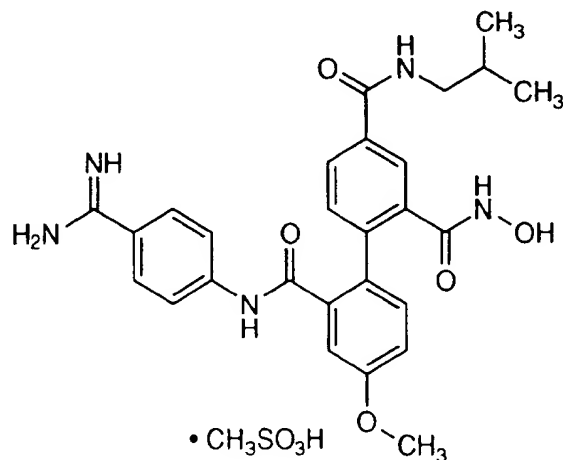
8.62(1H, br.t, J=5.8Hz), 8.33(1H, s), 8.13(1H, m), 8.06(1H, d, J=1.8Hz),

5 8.00(1H, m), 7.93(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.61-7.75(7H, m), 7.32(1H, d, J=8.0Hz), 3.08(2H, t, J=5.8Hz), 2.34(3H, s), 1.84(1H, m), 0.89(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 22 (4)

N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-メ

10 トキシ-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩

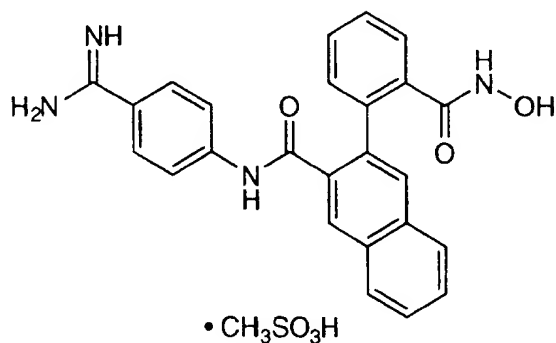


TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.47(1H, s), 11.18(1H, s), 9.14(2H, s), 8.85(2H, s),
 8.60(1H, br.t, $J=5.8$ Hz), 7.99(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.87(1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),
 7.70(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21(1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.20(1H, d,
 $J=8.0$ Hz), 7.14(1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.06(1H, d, $J=8.4$ Hz), 3.86(3H, s),
 5 3.06(2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.34(3H, s), 1.82(1H, m), 0.87(6H, d, $J=6.6$ Hz)。

実施例 22 (5)

N-ヒドロキシ-2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタ
 レン-2-イル)ベンズカルボキサミド・メタンスルホン酸塩



10

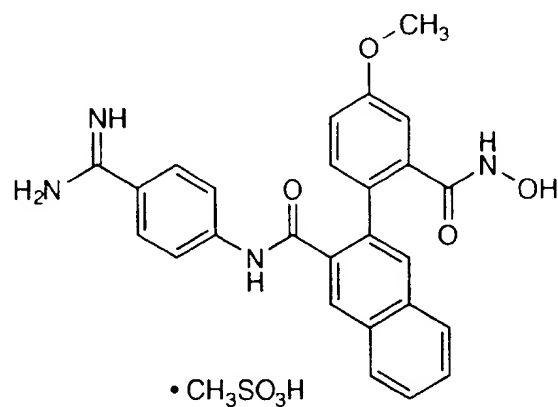
TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 0.5) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.49(1H, s), 11.35(1H, s), 9.5-9.2(1H, br), 9.15(2H,
 br.s), 8.82(2H, br.s), 8.30(1H, s), 8.11(1H, m), 7.98(1H, m), 7.8-7.2(10H, m),
 7.19(1H, m), 2.30(3H, s)。

15

実施例 22 (6)

N-ヒドロキシ-2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタ
 レン-2-イル)-5-メトキシベンズカルボキサミド・メタンスルホン酸
 塩



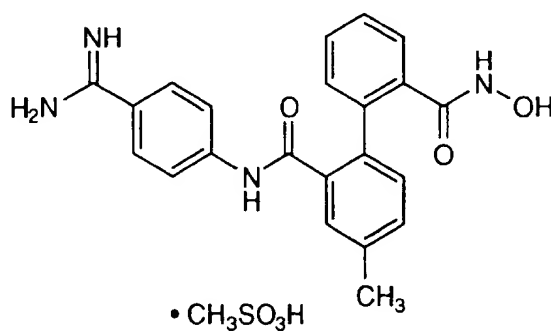
TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.46(1H, br.s), 11.33(1H, s), 9.16(2H, br.s), 8.87(2H, br.s), 8.27(1H, s), 8.10(1H, t, J=4.4Hz), 7.96(1H, t, J=4.4Hz), 7.8-7.5(7H, m),

5 7.2-6.9(3H, m), 5.5-4.2(1H, br), 3.77(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 22 (7)

N-ヒドロキシー 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩



10

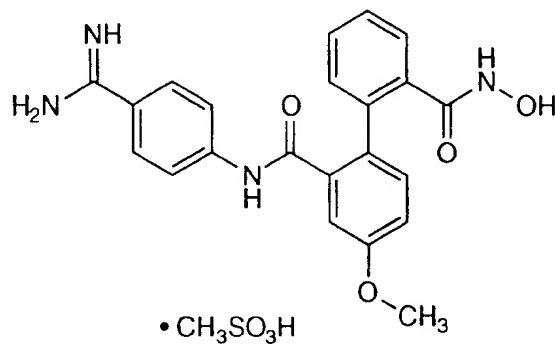
TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 3 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.46(1H, s), 11.17(1H, s), 9.41(1H, br), 9.12(2H, br.s), 8.81(2H, br.s), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, s), 7.5-7.3(4H, m), 7.07(1H, m), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 2.40(3H, s), 2.31(3H, s)。

15

実施例 22 (8)

N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-メ
トキシ-2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩

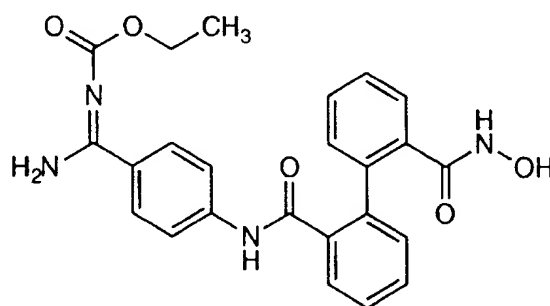


TLC: R_f 0.18 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

- 5 NMR (d₆-DMSO): δ 11.46(1H, s), 11.21(1H, s), 9.70-9.10(1H, broad), 9.13(2H, brs), 8.89(2H, brs), 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 7.52(2H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.34(3H, m), 7.20-7.02(4H, m), 3.84(3H, s), 2.35(3H, s)。

実施例 22 (9)

- 10 N-ヒドロキシ-2'-(4-(N²-エトキシカルボニルアミノ)フェ
ニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド



TLC: R_f 0.59 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

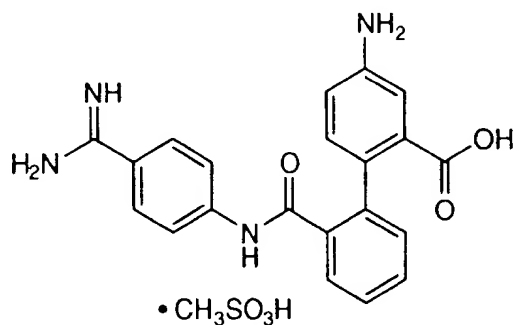
- 15 NMR (d₆-DMSO): δ 11.44(1H, br.s), 10.99(1H, s), 9.42(1H, s), 9.3-8.7(2H, br), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, m), 7.6-7.4(3H, m), 7.5-7.3(4H, m), 7.2-7.0(2H, m), 4.03(2H, q, J=7.4Hz), 1.19(3H, t, J=7.4Hz)。

実施例 23 ～ 実施例 23 (1)

実施例 19 (81) および実施例 19 (72) で製造した化合物を参考例 12 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

5 実施例 23

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - アミノ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

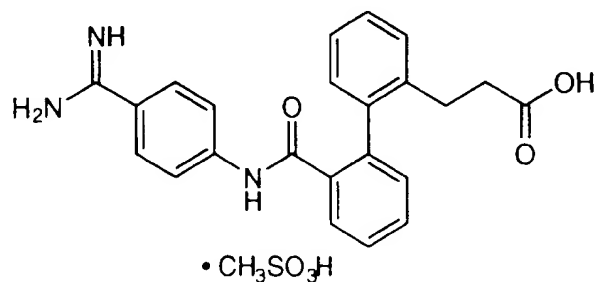


TLC : R_f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- 10 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.19(1H, s), 9.13(2H, brs), 8.88(2H, brs), 7.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.63(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, dd, J=7.0Hz, 1.5Hz), 7.51-7.36(2H, m), 7.16(1H, dd, J=7.0Hz, 1.5Hz), 6.98(1H, d, J=2.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.62(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 2.35(3H, s)。

15 実施例 23 (1)

3 - (2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) ビフェニル - 2 - イル) プロパン酸・メタンスルホン酸塩

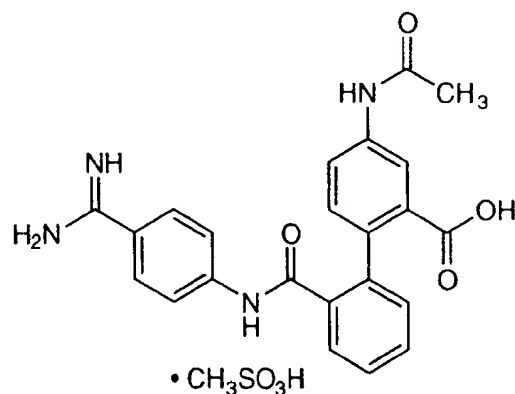


TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.2-11.9(1H, broad), 10.55(1H, s), 9.13(2H, brs),
 8.94(2H, brs), 7.76-7.50(7H, m), 7.34-7.12(5H, m), 2.76-2.62(2H, m), 2.45-
 2.34(2H, m), 2.36(3H, s)。

5

実施例 2 4

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-メチルカルボニルアミ
 ノ-2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10 実施例 2 3 で製造した化合物 (376 mg) をジメチルホルムアミド (3.2ml) およびピリジン (0.8ml) に溶解し、無水酢酸 (75.5 μl) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物を酢酸エチルで結晶化し、さらに酢酸エチル-メタノールの混合溶媒で結晶化し、下記物性値を有する本発明化合物 (407 mg) を得た。

15 TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.5(1H, broad), 10.43(1H, s), 10.12(1H, s),
 9.13(2H, brs), 8.86(2H, brs), 8.05(1H, d, J=2.5Hz), 7.76-7.60(6H, m), 7.58-
 7.42(2H, m), 7.26-7.20(1H, m), 7.15(1H, d, J=8.0Hz), 2.34(3H, s), 2.04(3H, s)。

20 実施例 2 4 (1) ~ 実施例 2 4 (2)

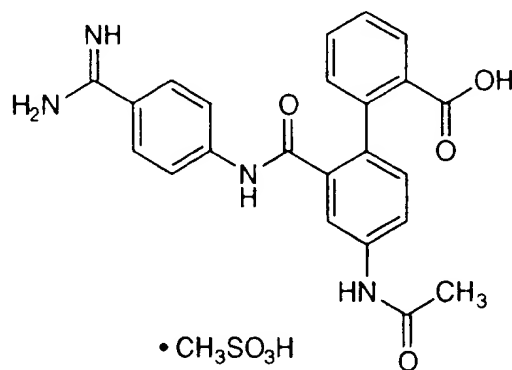
実施例 1 9 (102) および実施例 2 3 で製造した化合物を実施例 2 4 と

同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 2 4 (1)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルカルボニルア

5 ミノ - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.39(1H, s), 10.28(1H, s), 9.19(2H, brs), 8.96(2H, brs),

7.89(1H, d, J=2.0Hz), 7.80-7.60(6H, m), 7.49(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.37(1H,

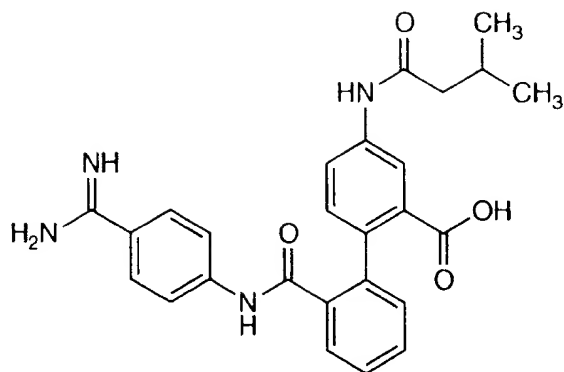
10 td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.22(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz),

2.35(3H, s), 2.09(3H, s)。

実施例 2 4 (2)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルプロピ

15 ルカルボニル) アミノ) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 13.3-12.2(1H, broad), 10.43(1H, s), 10.13(1H, s),

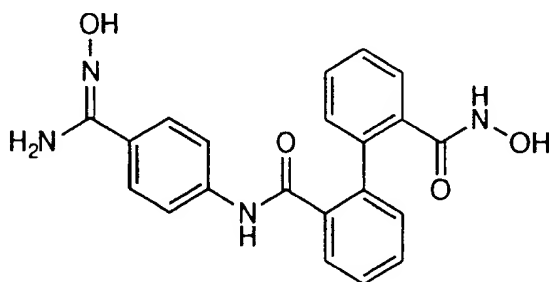
9.19(2H, brs), 8.98(2H, brs), 8.10(1H, d, J=2.5Hz), 7.78-7.60(6H, m), 7.56-

5 7.42(2H, m), 7.26-7.19(1H, m), 7.15(1H, d, J=8.0Hz), 2.36(3H, s), 2.19(2H, d, J=6.5Hz), 2.15-1.95(1H, m), 0.92(6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 25

N-ヒドロキシ-2'-(4-(N²-ヒドロキシアミジノ)フェニルカル

10 バモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド・塩酸塩



• HCl

実施例 19 (158) で製造した化合物 (302 mg) をジメチルホルム

アミド (5 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ

ル)-カルボジイミド (183 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

15 (129 mg) および N-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ) アミン

(333 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。溶媒をトルエン共沸で除

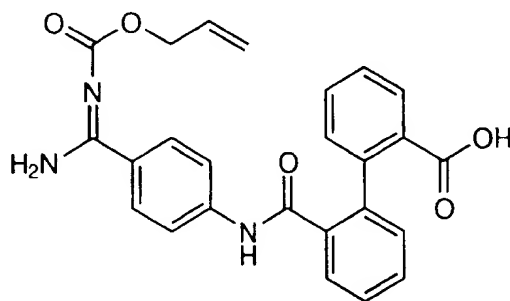
去した。残留物に0℃で塩化メチレン(2ml)、メタノール(0.5ml)および4N-塩酸-ジオキサン(2ml)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:酢酸=10:2:1)で精製した。精製物をメタノール(2ml)に溶解し、4N-塩酸-酢酸エチル(0.16ml)を加えて濃縮した。生じた塩酸塩をエーテルにて洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物(197mg)を得た。

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 12.79(1H, br), 11.51(1H, s), 11.19(1H, s), 11.2-11.0(1H, br), 9.4-8.7(3H, br), 7.7-7.4(8H, m), 7.45-7.35(2H, m), 7.2-7.0(2H, m)。

実施例 2.6

2' - (4 - (N² - (2 - プロペニル) オキシカルボニルアミノ) フェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸



15

実施例 1.9 で製造した化合物(300mg)を2N-水酸化ナトリウム水溶液およびテトラヒドロフランの混合溶液(2:1、15ml)に溶解し、アリルオキシカルボニルクロリド(140 μ l)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合溶液に2N-塩酸(10ml)を加え、生じた沈殿をろ取り、水で洗浄後、乾燥した。沈殿物をメタノールで結晶化し、下記物性値を有する本発明化合物(47mg)を得た。

20

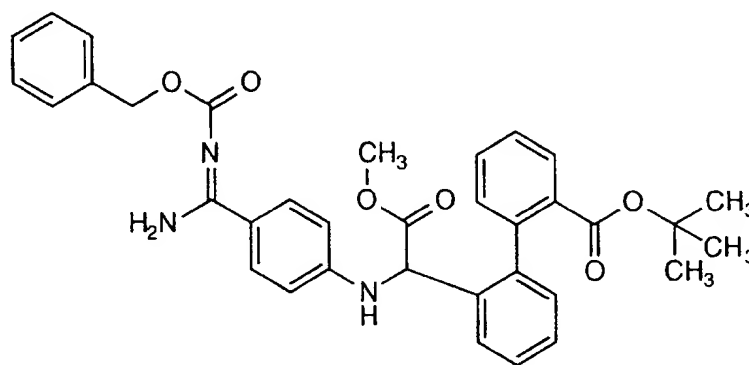
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.32(1H, s), 9.10(2H, br.s), 7.89(2H, d, J=8.8Hz),

7.81(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.66(1H, m), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.54(3H, m), 7.39(1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.21-7.25(2H, m), 5.96(1H, m), 5.17-5.35(2H, m), 4.53-4.56(2H, m)。

5 実施例 2.7

2' - (1 - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェニルアミノ) - 1 - メトキシカルボニルメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t-ブチルエステル



- 10 2' - (1 - メトキシカルボニル - 1 - メチルスルホニルオキシメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t-ブチルエステル (3.36 g) および 4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) アニリン (5.38 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、60℃で19時間攪拌後、80℃で6時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、0.5N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.03 g) を得た。

TLC : R_f 0.53 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)。

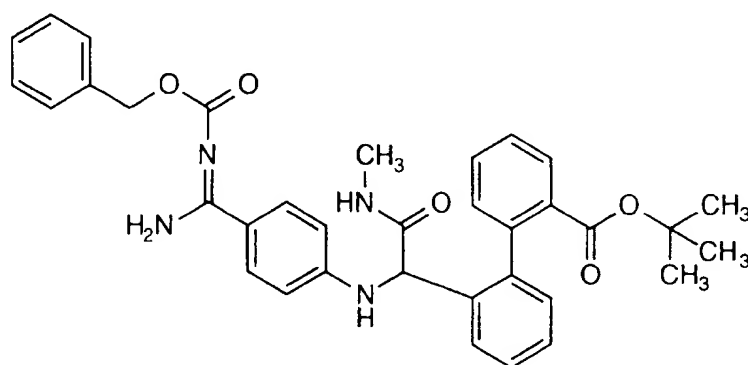
20

実施例 2.7 (1) ~ 実施例 2.7 (2)

2' - (1 - (1 - メトキシカルボニル - 1 - メチルスルホニルオキシメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t-ブチルエステルに相当する誘導体を実施例 27 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

5 実施例 27 (1)

2' - (1 - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ) - 1 - メチルカルバモイルメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t-ブチルエステル

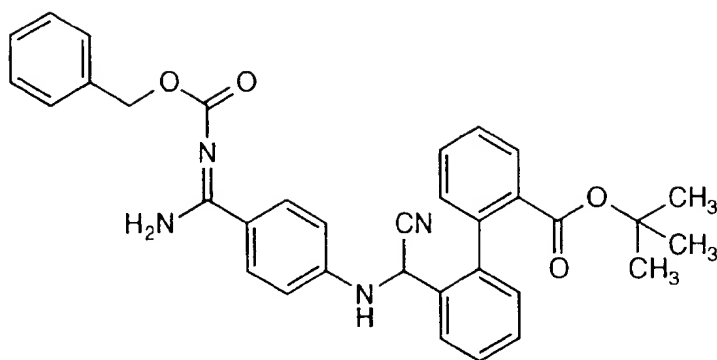


- 10 TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR(CDCl₃) : δ 10.0-9.0(2H, broad), 8.0-7.9(1H, broad), 7.69-7.24(13H, m), 7.15-7.04(2H, m), 6.43 and 6.23(2H, d, J=9.0Hz), 5.70(0.6H, d, J=2.0Hz), 5.52(0.4H, d, J=5.0Hz), 5.19(2H, s), 4.89(0.4H, d, J=5.0Hz), 4.83(0.6H, d, J=2.0Hz), 2.92 and 2.63(3H, d, J=5.0Hz), 1.41(9H, s)。

15

実施例 27 (2)

2' - (1 - (4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ) - 1 - シアノメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t-ブチルエステル



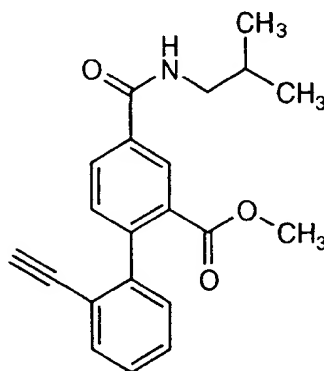
TLC: Rf 0.79 (クロロホルム:酢酸エチル=7:3) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.97-7.09(15H, m), 6.47 and 6.36(2H, d, J=9.0Hz), 5.34-5.11(3H, m), 4.60-4.34(1H, m), 1.37 and 1.22(9H, s)。

5

参考例 17

2'-エチニル-4-((2-メチルプロピル) カルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



- 10 (プロモメチル) トリフェニルホスフィウムブロミド (2.78 g) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 -78°C でカリウム・t-ブトキシド (1.43 g) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、30 分間攪拌後、2'-ホルミル-4-((2-メチルプロピル) カルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル (1.8 g、3-メトキシカルボ
- 15 ニル-4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ安息香酸を参考例 3 (2, 2-ジメチルプロピルアミンの代わりに 2-メチルプロピルアミンを用い

た。) → 参考例 4 と同様の操作に付して製造した。) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、室温まで昇温後、12 分間撹拌した。反応混合溶液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカ

5 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.20 g) を得た。

TLC : R_f 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

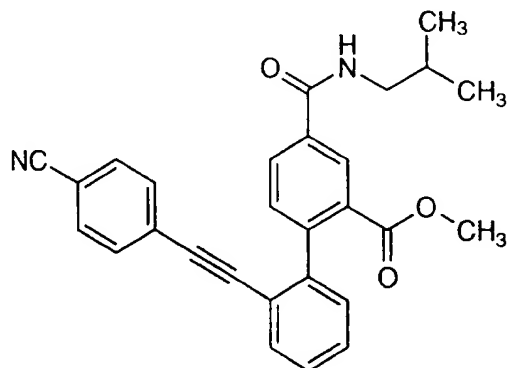
NMR (CDCl₃) : δ 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.01(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.57(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.42(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 7.34(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 7.24(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 6.30(1H, br. t, J=6.0Hz), 3.67(3H, s), 3.33(2H, t, J=6.0Hz), 2.91(1H, s), 1.94(1H, m), 1.01(6H, d, J=6.6Hz)。

10

参考例 18

2' - (4 - シアノフェニルエチニル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カ

15 ルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



参考例 17 で製造した化合物 (1.07 g) および p - シアノプロモベンゼン (640 mg) のジメチルホルムアミド・トリエチルアミン (5 : 1, 6 ml) 溶液に、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (45 mg) を加え、90℃で30分間撹拌した。反応混合溶液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲル

20

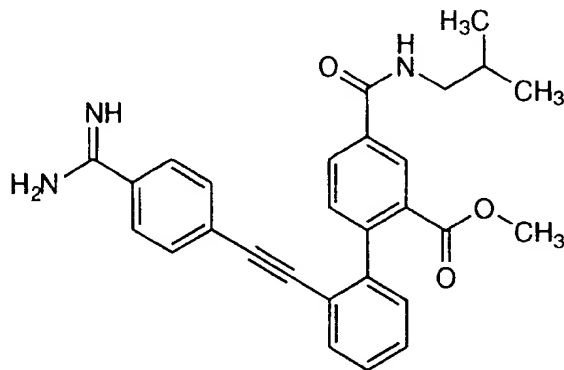
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→3：2）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（1.23 g）を得た。

TLC：Rf 0.32（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

NMR(CDCl₃)： δ 8.38(1H, d, J=2.0Hz), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.61(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.50(2H, m), 7.40(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 7.27-7.34(3H, m), 6.36(1H, br.t, J=6.4Hz), 3.63(3H, s), 3.34(2H, t, J=6.4Hz), 1.95(1H, m), 1.01(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 28

- 10 2' - (4 - アミノフェニルエチニル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



参考例 18 で製造した化合物（704 mg）のメタノール（20 ml）溶液に、10℃以下で、塩化水素ガスを導入した後、室温で12時間攪拌した。

- 15 反応混合溶液を濃縮した。残留物にメタノール（20 ml）を加え、10℃以下で、アンモニアガスを導入した後、室温で12時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1→8：2：0.2）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（0.41g）を得た。

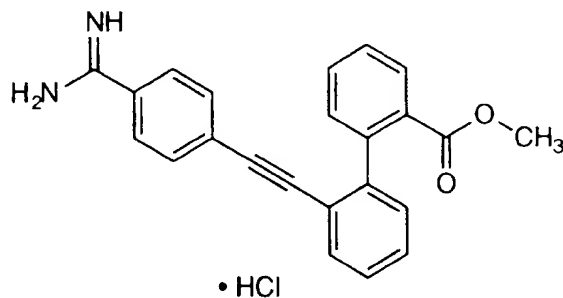
- 20 TLC：Rf 0.42（クロロホルム：メタノール：水＝8：2：0.2）；

NMR(CD₃OD)： δ 8.45(1H, d, J=2.0Hz), 8.08(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, t, J=8.0Hz), 7.50(1H, t,

J=8.0Hz), 7.39-7.46(4H, m), 3.61(3H, s), 3.25(2H, d, J=7.2Hz), 1.97(1H, m), 1.00(6H, d, J=6.6Hz)。

実施例 2 9

- 5 2' - (4-アミノフェニルエチニル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル・塩酸塩

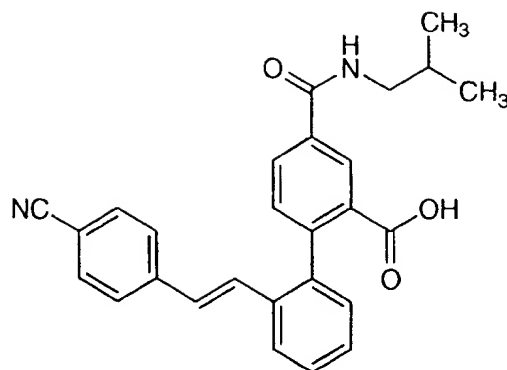


- 2'-ホルミル-2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステルを参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 28 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 9.30(4H, brs), 7.94(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.79(2H, d, J=8.5Hz), 7.74-7.38(7H, m), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 3.52(3H, s)。

15 参考例 1 9

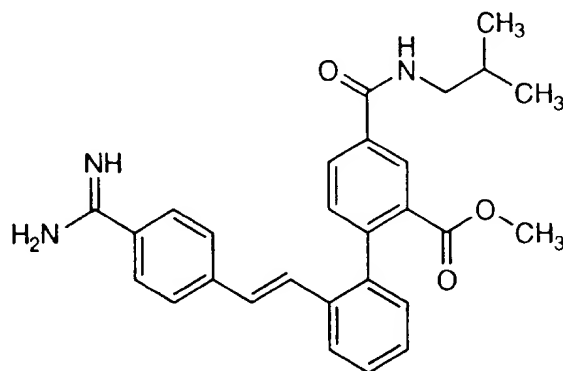
2' - ((1E) - 2 - (4-アミノフェニル) エテニル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



- カリウム・t-ブトキシド (1.64 g) の無水ヘキサメチルホスホルアミド (30 ml) 溶液に、p-トルニトリル (1.7 g) および 2'-ホルミル-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステル (2.58 g、3-エトキシカルボニル-4-トリフルオロメチルスルホンオキシ安息香酸を参考例 3 (2, 2-ジメチルプロピルアミンの代わりに 2-メチルプロピルアミンを用いた。) → 参考例 4 と同様の操作に付して製造した。) の無水ヘキサメチルホスホルアミド (3 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合溶液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝20：1 → クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (0.96 g) を得た。
- 15 TLC : R_f 0.26 (クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.40(1H, s), 8.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, d, J=7.0Hz), 7.51(2H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, t, J=7.0Hz), 7.36(1H, t, J=7.0Hz), 7.29-7.34(3H, m), 7.16(1H, d, J=7.0Hz), 6.95(1H, d, J=16.0Hz), 6.85(1H, d, J=16.0Hz), 6.37(1H, br, t, J=6.6Hz), 3.32(2H, t, J=6.6Hz), 1.94(1H, m), 1.01(6H, d, J=6.6Hz)。
 20

実施例 3 0

2' - ((1 E) - 2 - (4 - アミノフェニル) エテニル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



5

参考例 1 9 で製造した化合物 (5 6 0 m g) のメタノール (2 0 m l) 溶液に、1 0℃以下で塩化水素ガスを導入した後、室温で12時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物にメタノール (2 0 m l) を加え、1 0℃以下で、アンモニアガスを導入した後、室温で1 2 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム；メタノール：水= 9：1：0.1→8：2：0.2) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (0.41g) を得た。

10

T L C：R f 0.21 (クロロホルム：メタノール：水= 8：2：0.2)；

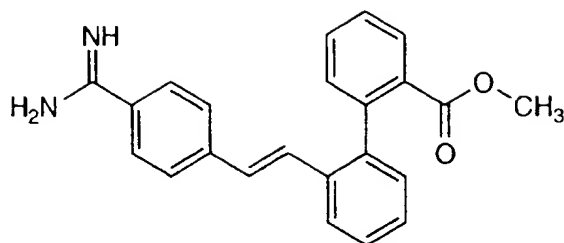
N M R (d₆-DMSO)：δ 9.23(2H, s), 8.90(2H, s), 8.74(1H, t, J=6.2Hz), 8.34(1H,

15

d, J=1.8Hz), 8.13(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.85(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.47(3H, m), 7.23-7.28(2H, m), 6.90(1H, d, J=16.2Hz), 3.46(3H, s), 3.13(2H, t, J=6.2Hz), 2.33(3H, s), 1.89(1H, m), 0.92(6H, d, J=6.6Hz)。

20 実施例 3 1

2' - ((1 E) - 2 - (4 - アミノフェニル) エテニル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル

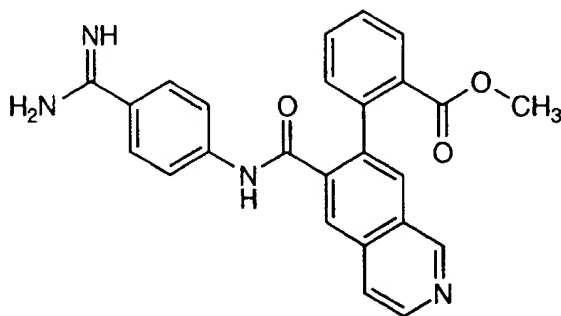


2'-ホルミル-2-ビフェニルカルボン酸・エチルエステルを参考例 1
9→実施例 30と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明
化合物を得た。

- 5 NMR (d_6 -DMSO) : δ 9.60(2H, brs), 9.20(2H, brs), 7.88(1H, dd, $J=1.5$,
8.0Hz), 7.84(1H, dd, $J=1.5$, 8.0Hz), 7.73(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60-7.40(2H, m),
7.46(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.36(2H, brt, $J=8.0$ Hz), 7.30-7.14(2H, m), 7.24(1H, d,
 $J=16.5$ Hz), 6.79(1H, d, $J=16.5$ Hz), 3.58(3H, s)。

10 実施例 32

2-(6-(4-アミジノフェニルカルバモイル)イソキノリン-7-イル)安息香酸・メチルエステル



- 7-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-6-イソキノリンカルボン
15 酸・ベンジルエステルを参考例 4→参考例 5→参考例 10→参考例 12→実
施例 1と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を
得た。

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 9.34(1H, s), 8.56(1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.26(1H, s),

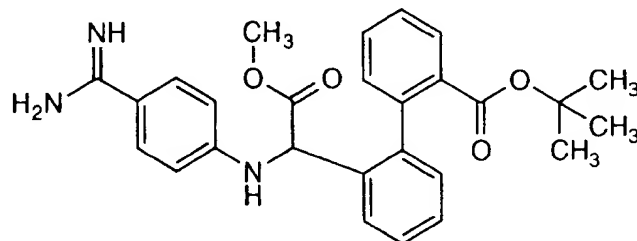
8.04(1H, s), 8.00(1H, d, J=6.0Hz), 7.93(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.73(4H, s),
7.64(1H, td, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.52-7.43(2H, m), 3.61(3H, s)。

実施例 33 ～ 実施例 33 (7)

- 5 実施例 27 ～ 実施例 32 で製造した化合物を実施例 19 と同様の操作に付
すことにより、下記の化合物を得た。

実施例 33

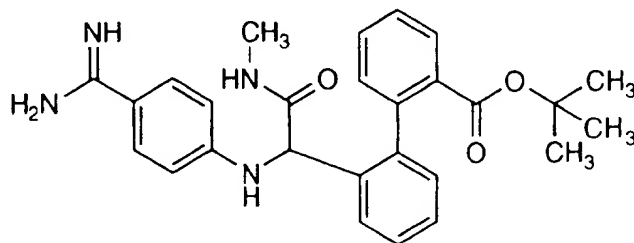
- 2' - (1 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 - メトキシカルボニルメ
10 チル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t - ブチルエステル



- TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (d₆-DMSO) : δ 7.92-7.83(1H, m), 7.72-7.10(9H, m), 6.49-6.39(2H, m),
4.97(0.4H, d, J=9.0Hz), 4.75(0.6H, d, J=7.5Hz), 3.57(3H, s), 1.69(3H, s),
15 1.11(5.4H, s), 1.02(3.6H, s)。

実施例 33 (1)

- 2' - (1 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 - メチルカルバモイルメ
チル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・t - ブチルエステル

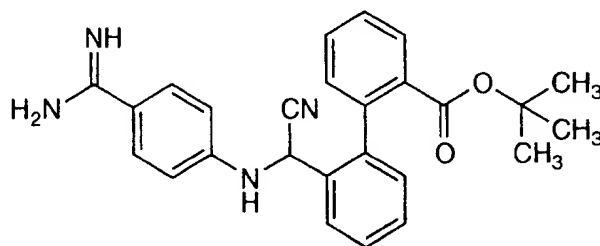


TLC: Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(CD₃OD): δ 7.83(0.4H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.65(0.6H, d, J=8.0Hz),
 7.56-7.08(9H, m), 6.50 and 6.37(2H, d, J=9.0Hz), 4.93 and 4.68(1H, s), 2.80 and
 2.71(3H, s), 1.91(3H, s), 1.32 and 1.27(9H, s)。

5

実施例 33 (2)

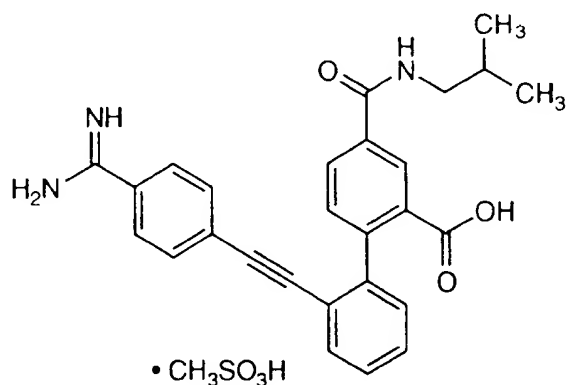
2' - (1 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 - シアノメチル) - 2 -
 ビフェニルカルボン酸・t-ブチルエステル



10 TLC: Rf 0.48, 0.55(クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR(d₆-DMSO): δ 7.85-7.10(10H, m), 6.69 and 6.56(2H, d, J=9.0Hz),
 5.52-5.14(1H, m), 1.10 and 1.13(9H, s)。

15 実施例 33 (3)

2' - (4 - アミノフェニルエチニル) - 4 - ((2 - メチルプロピル)
 カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



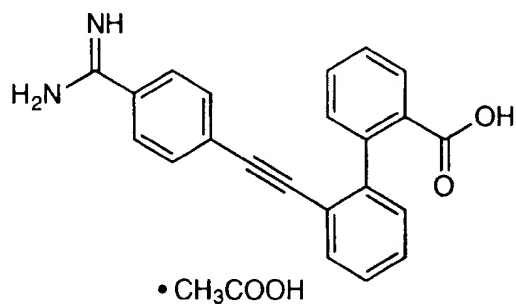
TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 12.85(1H, s), 9.33(2H, s), 9.05(2H, s), 8.72(1H, br. t, $J=6.4\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.11(1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 7.77(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63(1H, 1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39-7.55(6H, m), 3.13(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.35(3H, s), 1.89(1H, m), 0.92(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

実施例 33 (4)

2' - (4-アミジノフェニルエチニル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メ

10 チルエステル・酢酸塩



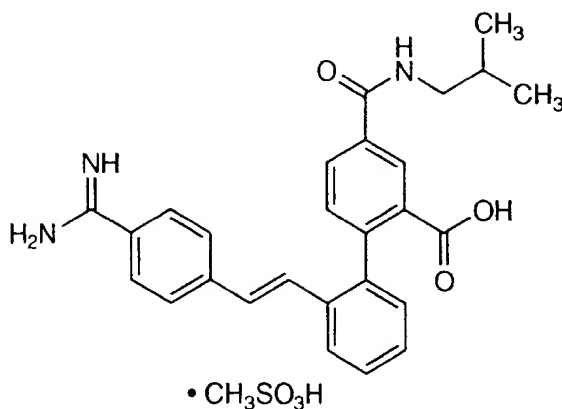
TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR(CDCl_3) : δ 11.6-9.00(4H, m), 7.90(1H, dd, $J=2.0, 7.5\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54(1H, brd, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50-7.20(8H, m), 1.84(3H, s).

15

実施例 33 (5)

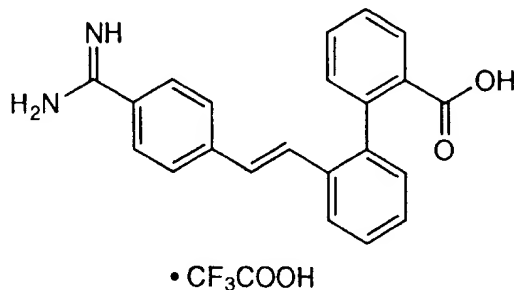
2' - ((1E) - 2 - (4-アミノフェニル) エテニル) - 4 - ((2-メチルプロピル) カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 5 TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.78(1H, s), 9.30(2H, s), 9.09(2H, s), 8.75(1H, br.t, J=6.0Hz), 8.39(1H, s), 8.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.35-7.41(2H, m), 7.26(1H, d, J=16.2Hz), 7.21(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, d, J=16.2Hz), 3.14(2H, t, J=6.0Hz), 2.38(3H, s), 1.90(1H, m), 0.92(6H, d, J=6.6Hz)。
- 10

実施例 33 (6)

2' - ((1E) - 2 - (4-アミノフェニル) エテニル) - 2-ビフェニルカルボン酸・トリフルオロ酢酸塩



15

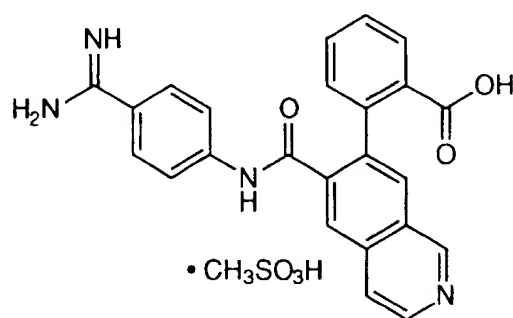
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 9.60(2H, brs), 9.20(2H, brs), 7.88(1H, dd, $J=1.5$, 8.0Hz), 7.84(1H, dd, $J=1.5$, 8.0Hz), 7.73(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60-7.40(2H, m), 7.46(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.36(2H, brt, $J=8.0$ Hz), 7.30-7.14(2H, m), 7.24(1H, d, $J=16.5$ Hz), 6.79(1H, d, $J=16.5$ Hz)。

5

実施例 3 3 (7)

2 - (6 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) イソキノリン - 7 - イル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



- 10 TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;
- NMR (d_6 -DMSO) : δ 13.0-12.0(1H, broad), 10.91(1H, s), 9.71(1H, s), 9.20(2H, brs), 8.94(2H, brs), 8.72(1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.49(1H, s), 8.38(1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.26(1H, s), 7.93(1H, dd, $J=7.5$ Hz, 1.5Hz), 7.78(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.73(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63(1H, td, $J=7.5$ Hz, 1.5Hz), 7.50(1H, td, $J=7.5$ Hz, 1.5Hz), 7.39(1H, dd, $J=7.5$ Hz, 1.5Hz), 2.34(3H, s)。
- 15

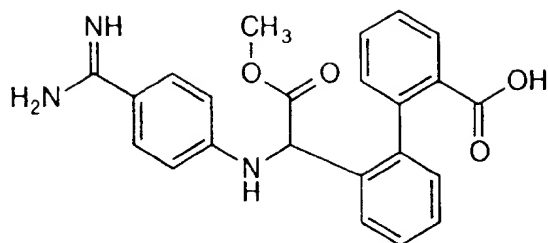
実施例 3 4 ~ 実施例 3 4 (2)

実施例 3 3 ~ 実施例 3 3 (2) で製造した化合物を実施例 1 9 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

20

実施例 3 4

2' - (1 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 - メトキシカルボニルメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・塩酸塩



• HCl

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

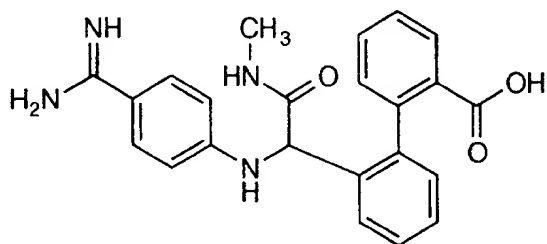
NMR (d₆-DMSO): δ 12.6(1H, brs), 8.81(2H, brs), 8.55(2H, brs), 7.99-

7.87(1H, m), 7.70-7.10(9H, m), 6.52 and 6.47(2H, d, J=9.0Hz), 4.94 and 4.76(1H,

5 d, J=7.0Hz), 3.55(3H, s)。

実施例 3 4 (1)

2' - (1 - (4 - アミジノフェニルアミノ) - 1 - メチルカルバモイルメ
チル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

• CH₃SO₃H

10

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.90(0.4H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.74(0.6H, dd, J=8.0Hz,

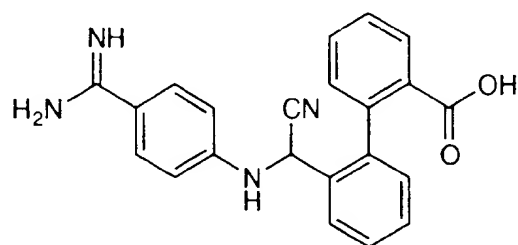
1.0Hz), 7.54-7.08(9H, m), 6.48(0.8H, d, J=9.0Hz), 6.39(1.2H, d, J=9.0Hz),

4.84(0.6H, s), 4.81(0.4H, s), 2.79(1.8H, s), 2.71(3H, s), 2.68(1.2H, s)。

15

実施例 3 4 (2)

2' - (1 - (4 - アミジノフェニルアミノ) - 1 - シアノメチル) - 2 -
ビフェニルカルボン酸・塩酸塩



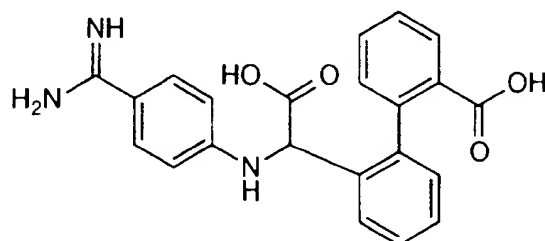
• HCl

TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR (CD₃OD): δ 7.86-7.11(10H, m), 6.61(2H, d, J=8.0Hz), 5.50 and 5.43(1H, s)。

5

実施例 3 5

2' - (1 - (4 - アミジノフェニルアミノ) - 1 - カルボキシメチル) -
 2 - ビフェニルカルボン酸・塩酸塩



• HCl

10 実施例 3 4 で製造した化合物を実施例 1 9 と同様の操作に付すことにより、
 下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.09 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 13.8-11.6(1H, broad), 8.81 and 8.87(2H, brs), 8.70(2H, brs), 7.95-7.86(1H, m), 7.65-7.30(7H, m), 7.25-7.11(2H, m), 6.48 and 6.45(2H, d, J=8.5Hz), 4.83 and 4.65(1H, s)。

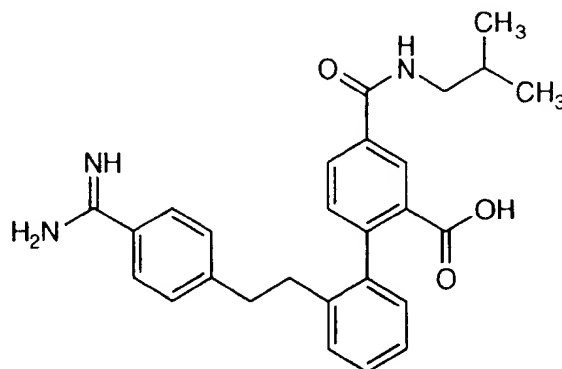
15

実施例 3 6 ~ 実施例 3 6 (1)

実施例 3 3 (3) および実施例 3 3 (4) で製造した化合物を実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 3 6

2' - (2 - (4 - アミノフェニル) エチル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



• CH₃SO₃H

5

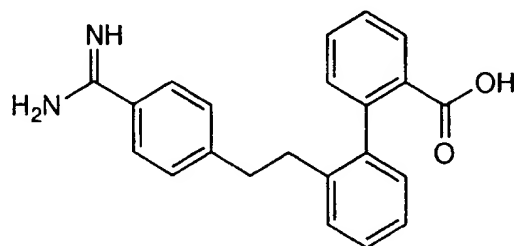
TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.83(1H, s), 9.19(2H, s), 9.02(2H, s), 8.71(1H, br. t, J=6.8Hz), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.64(2H, d, J=8.0Hz), 7.16-7.31(6H, m), 7.06(1H, d, J=8.0Hz), 3.12(2H, t, J=6.8Hz), 2.61-

10 2.77(4H, m), 2.33(3H, s), 1.88(1H, m), 0.92(6H, d, J=7.0Hz)。

実施例 3 6 (1)

2' - (2 - (4 - アミノフェニル) エチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・酢酸塩



• CH₃COOH

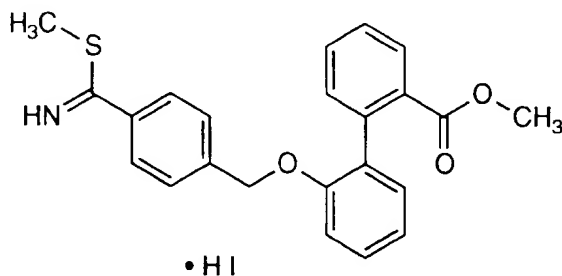
15

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.6-9.80(2H, m), 9.80-8.00(1H, m), 7.79(1H, dd, J=2.0, 7.5Hz), 7.59(2H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.30(2H, m), 7.22-7.10(5H, m), 7.10-7.00(2H, m), 1.84(3H, s)。

5 参考例 20

4 - (2' - メトキシカルボニルビフェニル - 2 - イルオキシメチル) フェニルメチルチオイミデート・ヨウ素酸塩



- 実施例 16 (参考例 16 で製造した化合物の代わりに 4 - シアノベンジル
 10 ブロミドを用い、4 - アミジノアニリンの代わりに 2 - プロモフェノールを用いた。) → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 14 と同様の操作を行なって製造した、2' - (4 - シアノベンジルオキシ) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル (2.14 g) をジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、塩化マグネシウム・6 水和物 (1.39mg) および硫化水素ナトリウム (62
 15 9 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合溶液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和食塩水 (50 ml × 2 回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、チオアミド体 (2.74 g) を得た。チオアミド体 (2.74 g) をアセトン (50 ml) に溶解
 20 し、ヨウ化メチル (1.94ml) を室温に加え、1 時間還流した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (3.42 g) を得た。

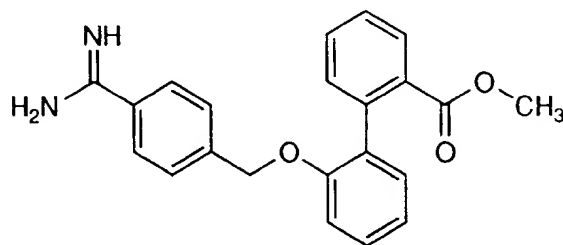
TLC : R_f 0.69 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, dd, J=1.5, 7.5Hz), 7.58(1H,

dt, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.44(1H, dt, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.4-7.25(5H, m), 7.09(1H, dt, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 6.90(1H, br.d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.07(2H, s), 3.60(3H, s), 3.13(3H, s)。

5 実施例 3.7

2' - (4 - アミノベンジルオキシ) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



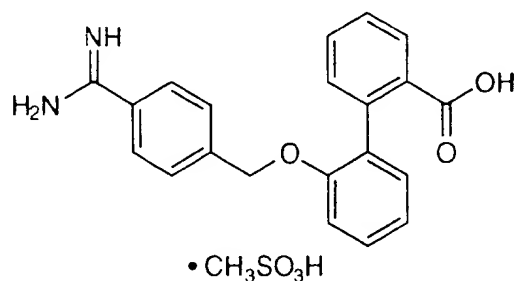
参考例 20 で製造した化合物 (3.23 g) および酢酸アンモニウム (959 mg) をエタノール (50 ml) に溶解し、1 時間還流した。反応混合溶液を室温まで冷却後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 1 → クロロホルム：メタノール：水 = 10 : 2 : 0.1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.15 g) を得た。

15 TLC : R_f 0.38 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;
NMR (d₆-DMSO) : δ 9.4-8.83(4H, br), 7.80(1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.63(1H, dt, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.48(1H, dt, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.42(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.4-7.25(2H, m), 7.21(1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.1-7.0(2H, m), 5.15(2H, s), 3.52(3H, s)。

20

実施例 3.8

2' - (4 - アミノベンジルオキシ) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



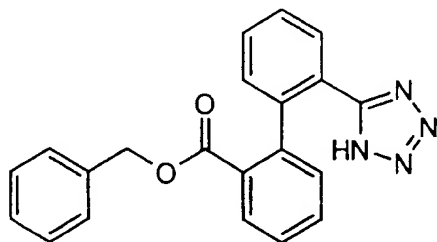
実施例 37 で製造した化合物を実施例 19 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.60 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 5 NMR(d₆-DMSO): δ 12.46(1H, br.s), 9.24(2H, s), 8.91(2H, s), 7.82(1H, dd, J=1.0, 7.5Hz), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 7.58(1H, dt, J=1.0, 7.5Hz), 7.5-7.4(1H, m), 7.46(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.25(2H, m), 7.18(1H, dd, J=1.0, 7.5Hz), 7.05-6.95(2H, m), 5.15(2H, s), 2.31(3H, s)。

10 参考例 21

2' - (テトラゾール-5-イル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



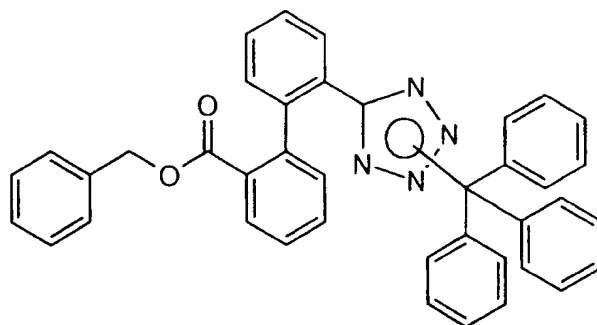
- 2' - シアノ-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル (560 mg) をトルエン (10 ml) に溶解し、アジドトリメチルチン (810 mg) を加え、12 時間還流した。反応混合溶液を濃縮した。残留物に 5% フッ化カリウム水溶液 (4 ml) を加え、ろ過した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル

= 2 : 1 → クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (545 mg) を得た。

TLC : Rf 0.08 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

5 参考例 2.2

2' - (トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

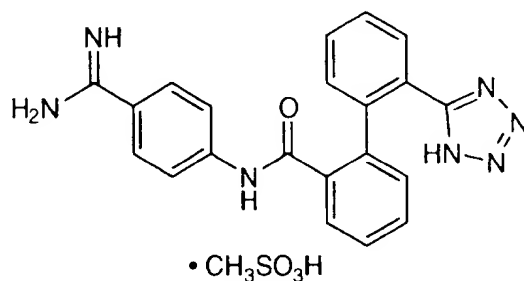


- 参考例 2.1 で製造した化合物 (545 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.74 ml) およびトリチルクロリド (549 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液をクロロホルム (50 ml) で希釈し、水 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (713 mg) を得た。

TLC : Rf 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 3 9

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - (テトラゾール - 5 -
イル) ビフェニル・メタンスルホン酸



5 参考例 2 2 で製造した化合物を実施例 1 1 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の
操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;

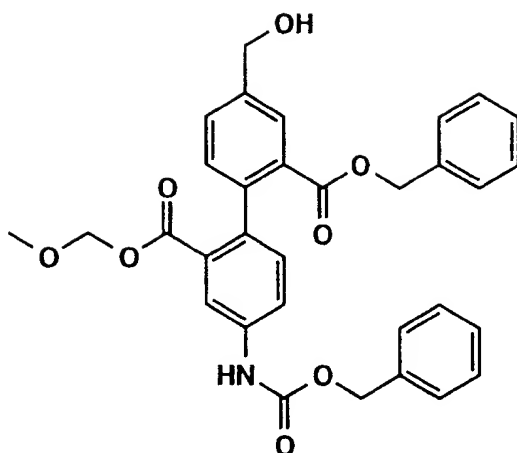
N M R (d₆-DMSO) : δ 10.32(1H, s), 9.14(2H, s), 8.80(2H, s), 7.71(2H, d,
J=9.0Hz), 7.7-7.45(6H, m), 7.63(2H, d, J=9.0Hz), 7.42(1H, dd, J=1.2, 7.5Hz),

10 7.24(1H, dd, J=1.2, 7.5Hz), 4.2-3.5(1H, br), 2.32(3H, s)。

参考例 2 3

4' - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2' - メトキシメチルオキシカル
ボニル - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエス

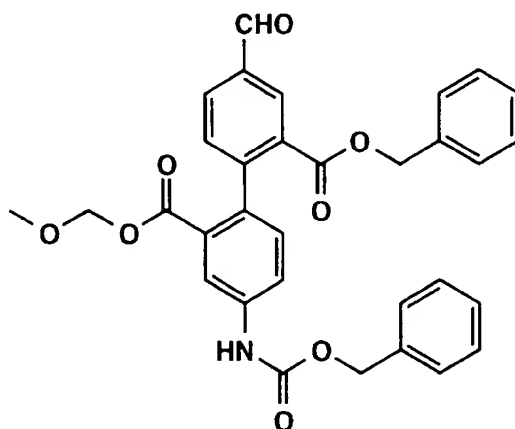
15 テル



- 5-ベンジルオキシカルボニルアミノサリチル酸を用いて、参考例6→参考例1（ベンジル化の反応は行っていない。）→参考例4→参考例5→参考例7と同様に操作して得られた、4'-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2'-メトキシメチルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル（777 mg）の無水テトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドの無水テトラヒドロフラン（1.0 ml）溶液を加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液に水（100 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：3）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（370 mg）を得た。
- TLC：R_f 0.29（n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1）；
- 15 NMR (200MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.28-7.07 (m, 7H), 6.78 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.16 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.10 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)。

20 参考例 2.4

4'-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2'-メトキシメチルオキシカル
ボニル-4-ホルミル-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



5

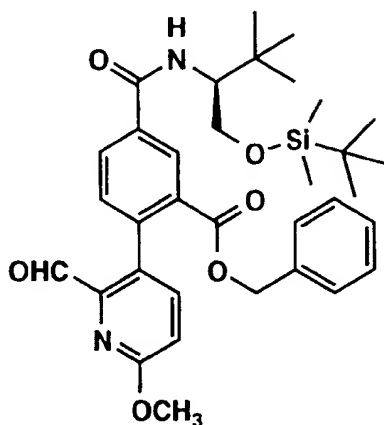
オキサリルクロリド (120 μ l) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (124 μ l) を -78℃ で加え、10 分間攪拌した。この溶液に、参考例 23 で製造した化合物 (370 mg) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液を、-78℃ で加え、1 時間攪拌した。反応溶液に、トリ
10 エチルアミン (0.38 ml) を -78℃ で加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に -78℃ で水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (356 mg) を得た。

TLC : Rf 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (200MHz, CDCl₃) : δ 10.09 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 4H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.16 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.25 (s, 3H)。

20 参考例 2.5

2 - (2 - ホルミル - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - ((1 (S) - t - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



5

3 - トリブチルスズ - 2 - ホルミル - 6 - メトキシピリジン (2.45 g)、
 および 2 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 5 - ((1 (R) - t -
 ブチルジメチルシリルオキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモ
 イル) 安息香酸・ベンジルエステル (相当する化合物を用いて、参考例 1 →
 10 参考例 2 → 参考例 3 と同様に操作して製造した。) (2.36 g) のジメチルホ
 ルムアミド (15 ml) 溶液に、酸化銅(II) (305 mg)、ジクロロビス(ト
 リフェニルホスフィン) パラジウム(II) (134 mg) を加え、110℃で1
 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、酢酸エチルおよび水を加え、不溶物
 をろ過した。ろ液を抽出し、有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄し、無水
 15 硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン：酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物
 (2.02 g) を得た。

TLC : R_f 0.51 (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 9.78 (s, 1H), 8.49 and 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H),
 20 8.00 and 7.97 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m,
 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.08 (s,

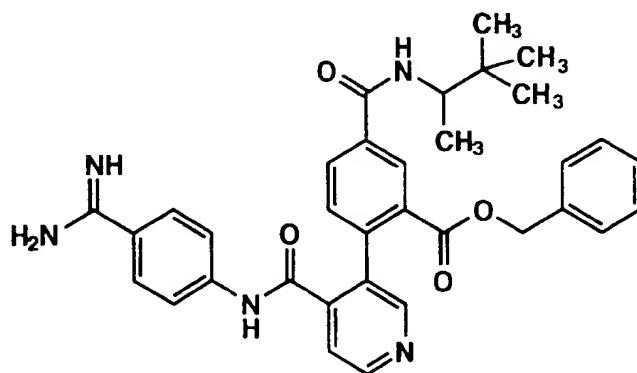
2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (dd, $J = 10.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)。

実施例 40 (1) ~ 40 (88)

- 5 参考例 5 で製造した化合物の代わりに、相当する化合物を用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 または参考例 2 5 → 参考例 5 と同様に操作して得られた化合物を用いるか、参考例 2 4 で製造した化合物またはそれと同様にして製造した化合物を用いて参考例 5 → 参考例 3 → 実施例 4 と同様に操作して得られた化合物を用い、4-アミジノアニリンの代わりに相当する
- 10 化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 40 (1)

- 2- [4- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -3-ピリジル] -5- [(1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジル
- 15 エステル

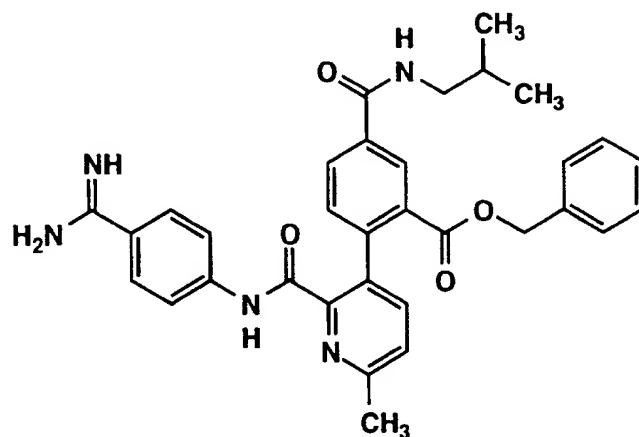


- TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
- 20 NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.64 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0Hz), 7.70 (4H, s), 7.61 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30-7.23 (3H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.05

(1H, q, J=7.0Hz), 1.16 (3H, d, J=7.0Hz), 0.96 (9H, s)。

実施例 40 (2)

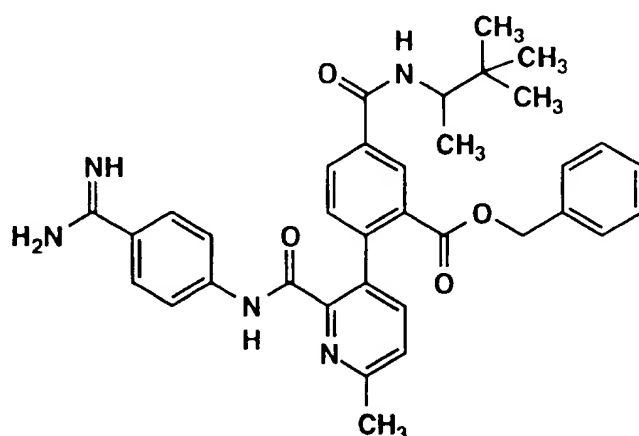
2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
5 ジル] - 5 - [(2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジル
エステル



10 TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.0Hz,
2.0Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz),
7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.16 (3H, m), 7.09-7.03 (2H,
m), 5.04 (1H, brd, J=12Hz), 4.98 (1H, brd, J=12Hz), 3.23 (2H, d, J=7.0Hz), 2.64
15 (3H, s), 2.03-1.88 (1H, m), 0.98 (6H, d, J=6.5Hz)。

実施例 40 (3)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
ジル] - 5 - [(1, 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香
20 酸・ベンジルエステル

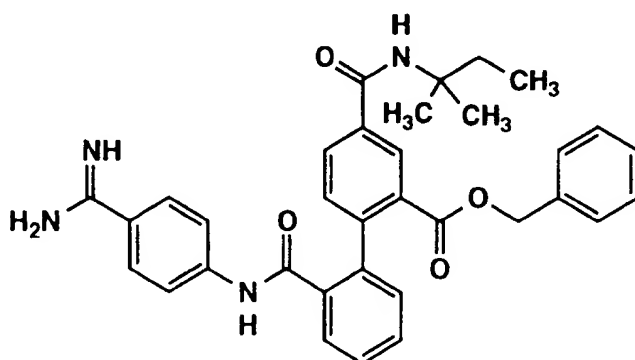


TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.48 (1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 7.56 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0Hz), 7.28-7.16 (3H, m), 7.10-7.06 (2H, m), 5.05 (1H, brd, J=12Hz), 4.98 (1H, brd, J=12Hz), 4.10 (1H, q, J=7.0Hz), 2.64 (3H, s), 1.20 (3H, d, J=7.0Hz), 1.00 (9H, s)。

10 実施例 40 (4)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1, 1-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

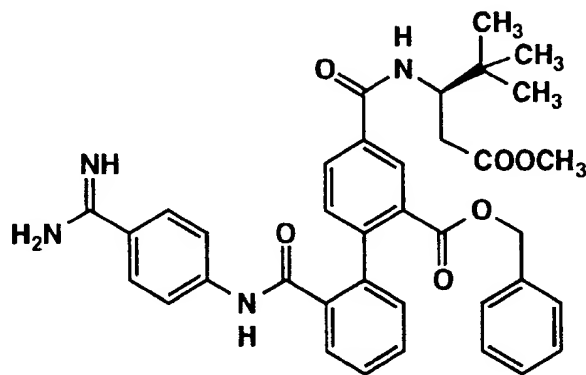


TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 2H),
 5 5.12 (s, 2H), 1.85 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 40 (5)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S) - t-ブチル - 2-メトキシカルボニルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

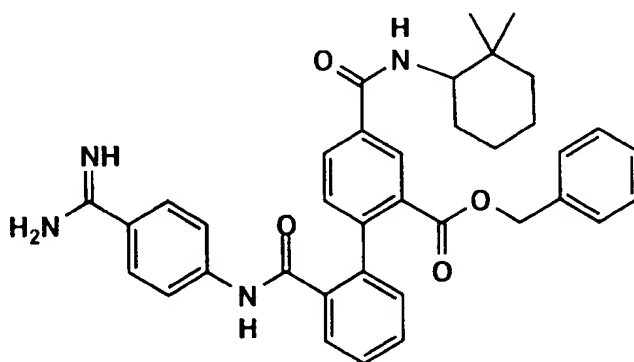


TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (200MHz, CD₃OD): δ 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 7H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 14.6, 3.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 14.6, 11.4 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H)。

実施例 40 (6)

20 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.75 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

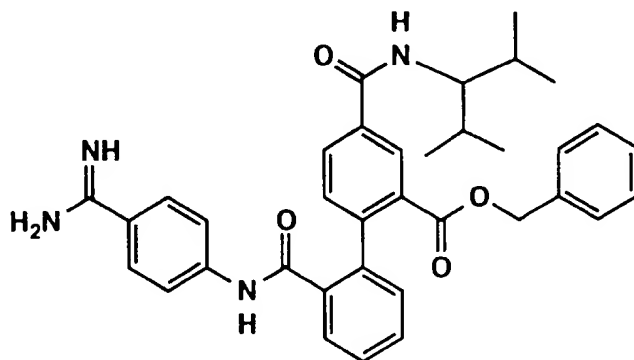
5 NMR (d₆-DMSO): δ 10.65 (1H, s), 9.3-8.8 (3H, br), 8.21 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.75 (4H, like s), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.6-7.5 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35-7.20 (4H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 5.03 (2H, br.s), 3.79 (1H, m), 1.8-1.6 (1H, m), 1.6-1.3 (4H, m), 1.4-1.2 (3H, m), 0.89 (3H, s), 0.83 (3H, s).

10

実施例 40 (7)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1-イソプロピル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

15

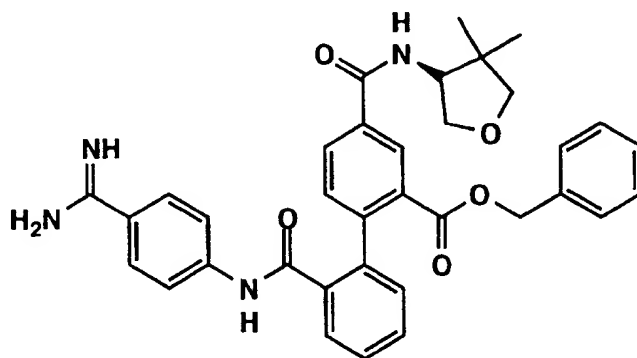


TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 5H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.72 (t, J=7.0Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 0.95 (d, J=7.0Hz, 6H), 0.90 (d, J=7.0Hz, 6H)。

実施例 40 (8)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(4, 4 - ジメチル
10 オキサラン - 3 (S) - イル) カルバモイル] - 2 - ビフェニルカルボン酸・
ベンジルエステル



TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

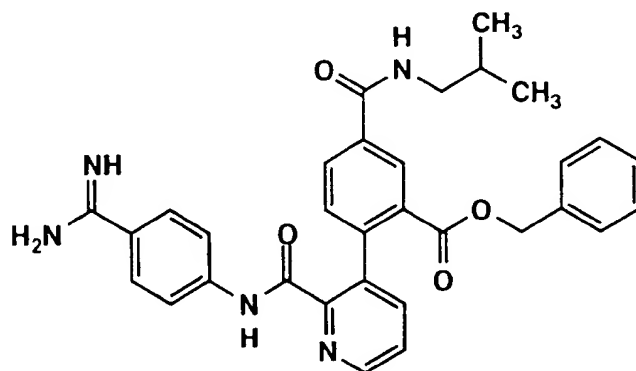
15 NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 6H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.44 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

20

実施例 40 (9)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -

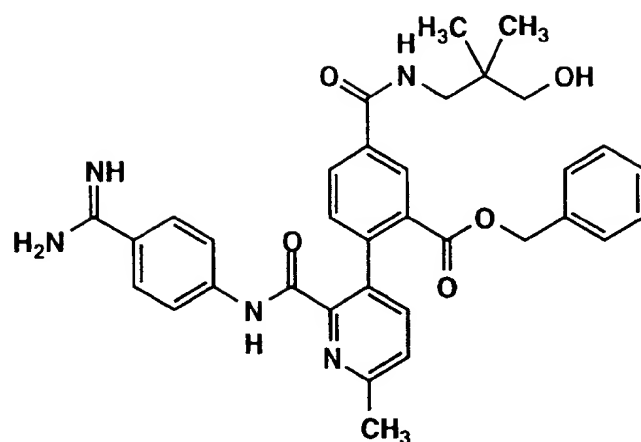
〔（２－メチルプロピル）カルバモイル〕安息香酸・ベンジルエステル



- 5 TLC : R f 0.62 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 10.98 (s, 1H), 9.4-9.0 (br, 3H), 8.76 (br. t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.3-7.15 (m, 3H),
 10 7.15-7.05 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.87 (like septet, J = 6.6 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 40 (10)

- 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリ
 15 ジル] - 5 - [(3-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カル
 バモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

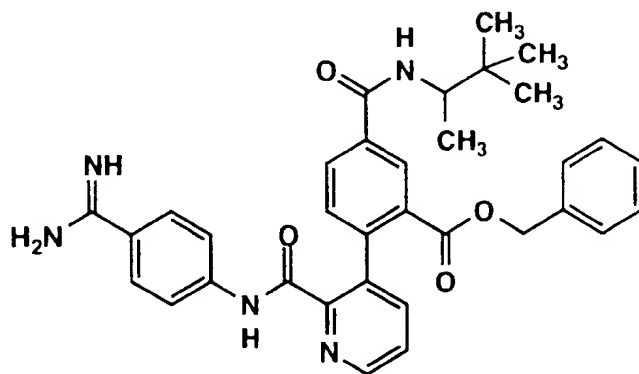


TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.04 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 0.96 (s, 6H)。

10 実施例 40 (11)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-ピリジル]-5-[(1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



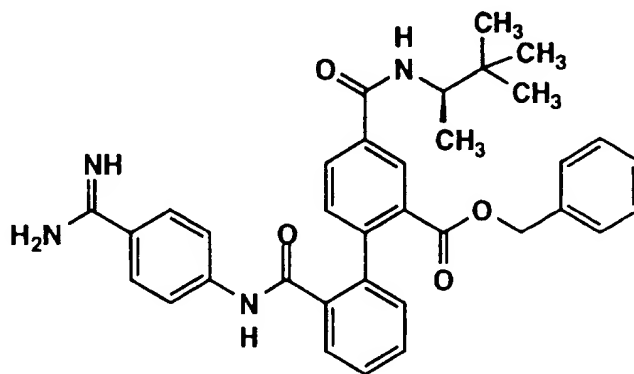
TLC: R_f 0.77 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.98 (1H, s), 9.3-8.8 (3H, br), 8.71 (1H, dd, J = 4.2, 1.2

5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.27 (1H, br.d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.8-7.75 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 4.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.3-7.15 (3H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 5.03 (2H, s), 4.00 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.92 (9H, s)。

10 実施例40 (12)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (R), 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



T L C : R f 0.30 (クロロホルム：メタノール：水=8：2：0.1)；

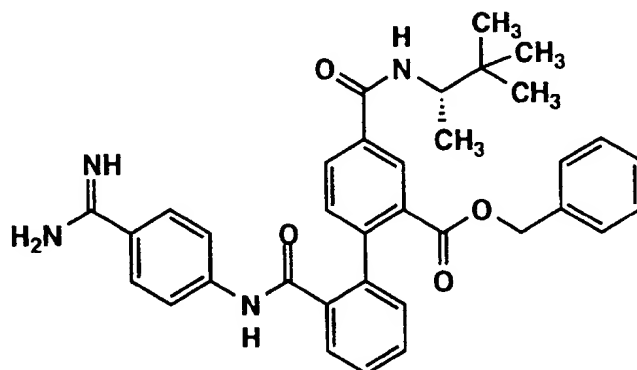
N M R (200MHz, CD₃OD): δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.10-3.99 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H),

5 0.95 (s, 9H)。

実施例 40 (13)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S), 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・ベン

10 ジルエステル

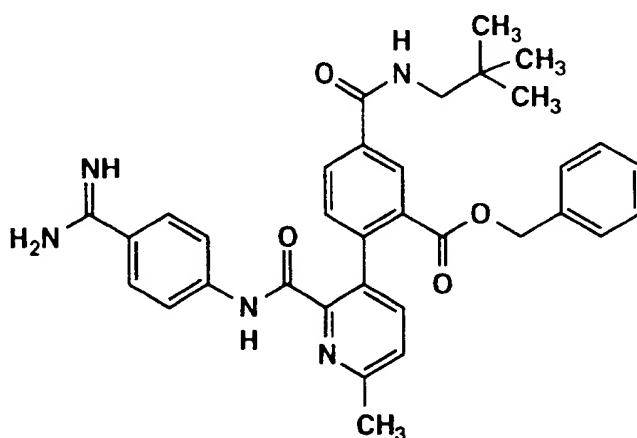


T L C : R f 0.30 (クロロホルム：メタノール：水=8：2：0.1)；

N M R (200MHz, CD₃OD): δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.10-3.99 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

実施例 40 (14)

20 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリジル] - 5 - [(2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



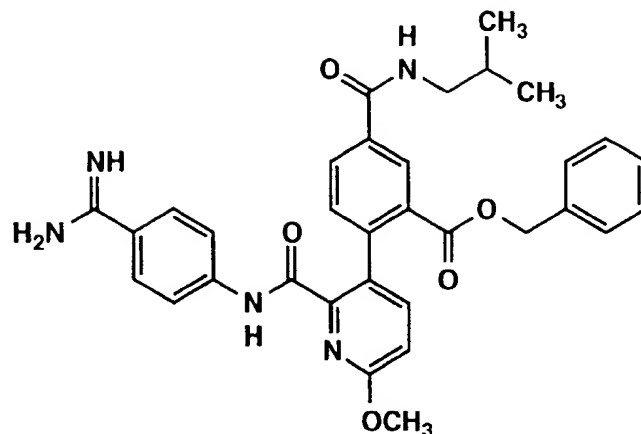
TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 2.0

5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.04 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。

10 実施例 40 (15)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

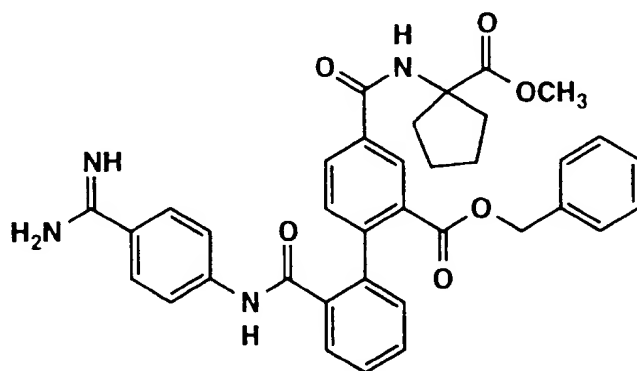


TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 2.0
 5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz,
 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J =
 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H),
 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.03-1.88 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

10 実施例 40 (16)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1-メトキシカルボ
 ニルシクロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジル
 エステル

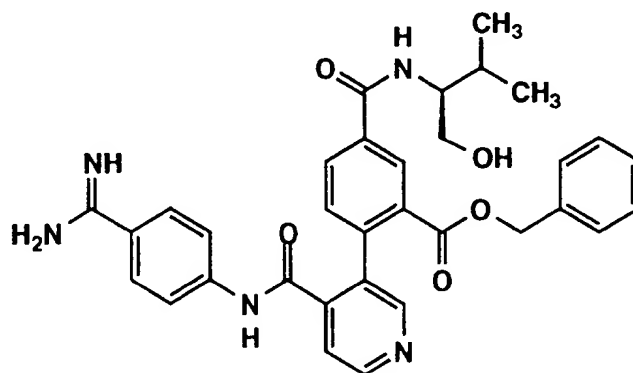


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (200MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 5H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H)。

実施例 40 (17)

10 2 - [4 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
[(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安
息香酸・ベンジルエステル

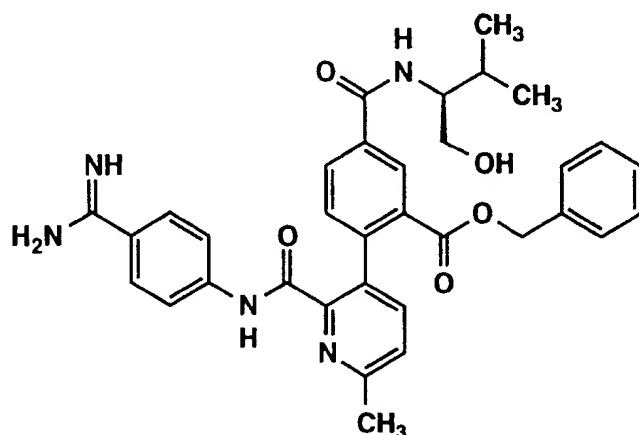


15 TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H),

8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H),
 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
 7.30-7.26 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.14 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 5.09 (brd, $J = 12$
 Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 6.9, 6.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H),
 5 3.65 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96
 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

実施例 40 (18)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ビリ
 10 ジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カル
 バモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

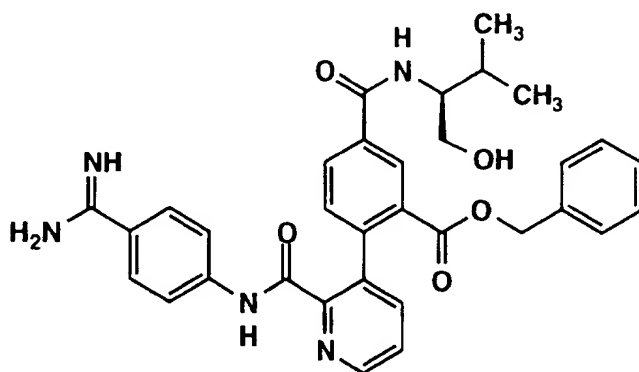


15 T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 N M R (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0,$
 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz,
 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.10-
 7.03 (m, 2H), 5.04 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 4.98 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J =$
 20 6.9, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz,
 1H), 2.64 (s, 3H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz,

3H)。

実施例 40 (19)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ビリジル] - 5 -
5 [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安
息香酸・ベンジルエステル

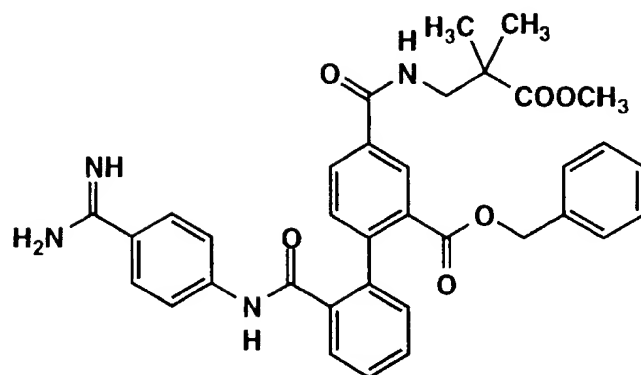


TLC : R_f 0.83 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

10 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.97 (s, 1H), 9.3-8.8 (br, 3H), 8.71 (dd, J = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.15-7.0 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.90
15 (like sextet, J = 6.6 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 40 (20)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(2 - メトキシカル
ボニル - 2, 2 - ジメチルエチル) カルバモイル] - 2 - ビフェニルカルボ
20 ン酸・ベンジルエステル

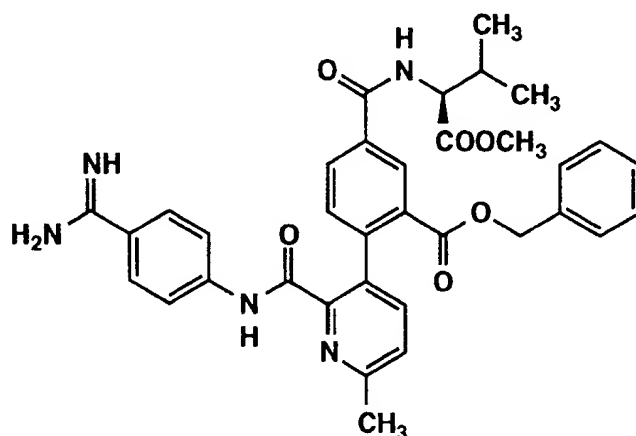


TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (200MHz, CDCl₃) : δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。

実施例 40 (21)

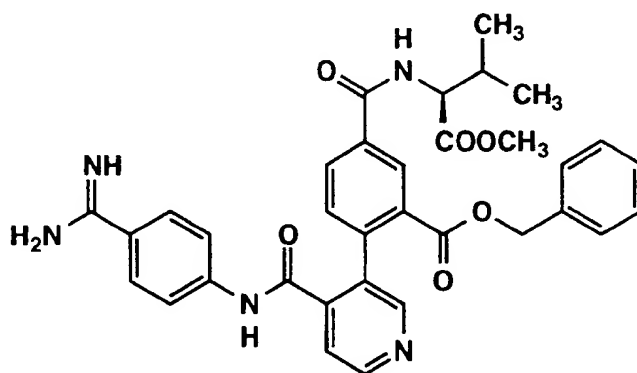
2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 10 ジル] - 5 - [(1 (S) - メトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) カ
 ルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.04 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 40 (22)

- 10 2- [4- (4-アミノフェニルカルバモイル) -3-ピリジル] -5-
 [(1 (S) -メトキシカルボニル-2-メチルプロピル) カルバモイル]
 安息香酸・ベンジルエステル

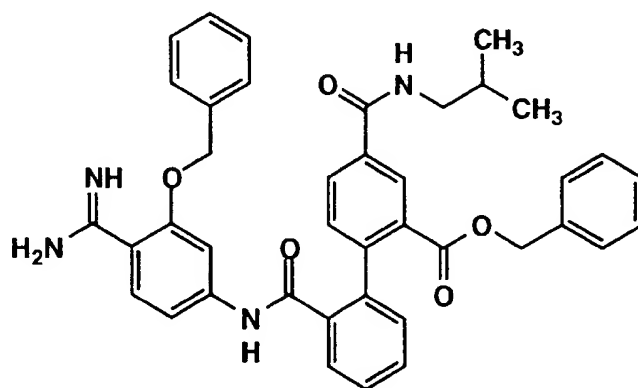


- 15 TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.14 (brd, J = 12 Hz, 1H), 5.10 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.47
 20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 40 (23)

2' - (4-アミノ-3-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 4 -
(2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジ

5 ルエステル

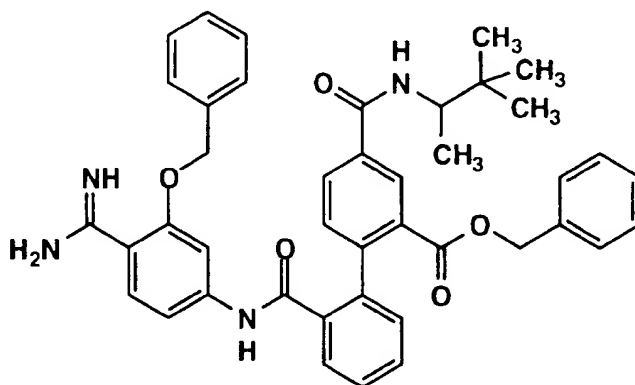


TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

10 NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.24 (m, 14H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

15 実施例 40 (24)

2' - (4-アミノ-3-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 4 -
(1, 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボ
ン酸・ベンジルエステル



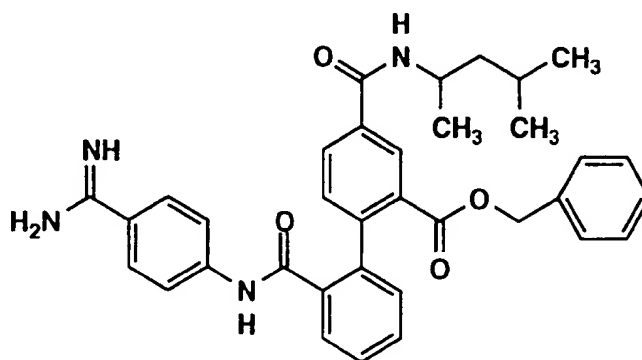
TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (br.d, J = 9.0 Hz,

5 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 4H), 4.06 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

10 実施例 40 (25)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1, 3-ジメチルブチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



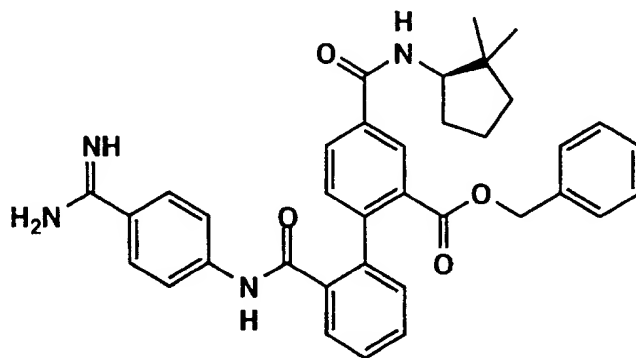
TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : 酢酸エチル : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 1.70-1.52

5 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 40 (26)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチル-
1 (R) -シクロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベ
10 ンジルエステル



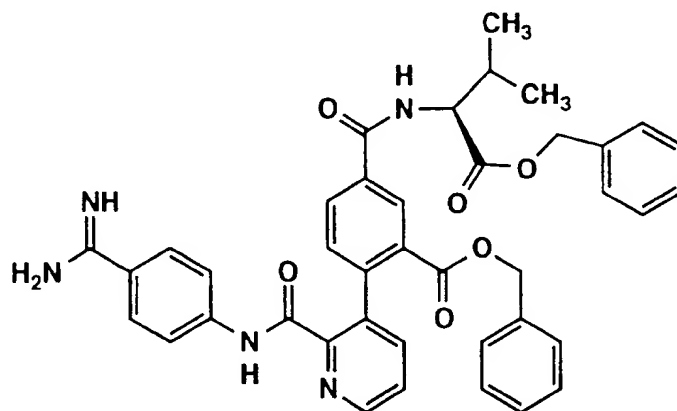
TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.8
15 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.53 (td, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

20 実施例 40 (27)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 -
[(1 (S) -カルボキシ-2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・

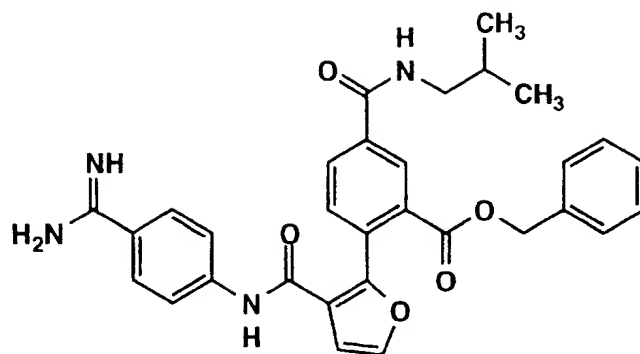
ベンジルエステル

TLC : R_f 0.73 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 5 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.40 (1H, br.s), 9.10 (3H, br.s), 8.97 (1H, br.s, J = 7.5 Hz), 8.71 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.94 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.8-7.7 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.5, 4.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.4-7.3 (5H, m), 7.25-7.15 (3H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.14 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.03
- 10 (2H, s), 4.37 (1H, t, J = 7.5 Hz), 2.23 (1H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz)。

実施例 40 (28)

- 2 - [3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 2 - フリル] - 5 - (2
- 15 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



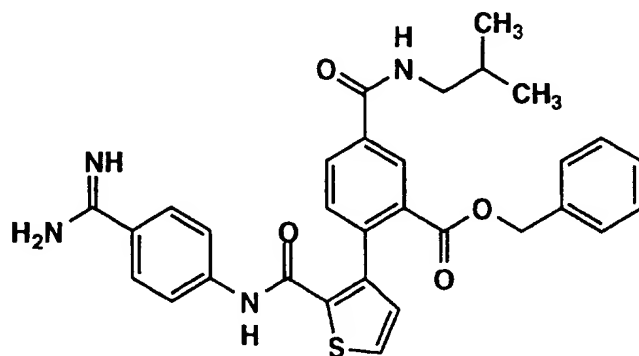
TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0

5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 40 (29)

10 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル] - 5 -
(2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸 ・ ベンジルエステル



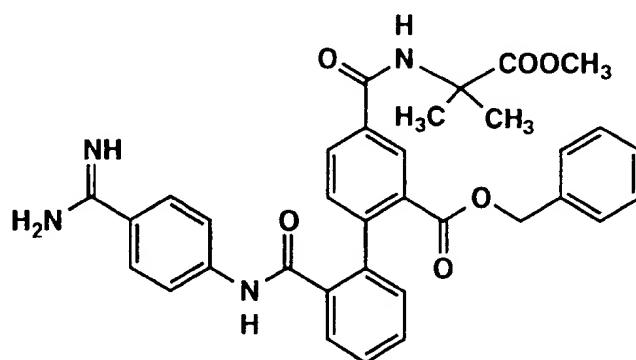
15 TLC : R_f 0.71 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.8

Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 7.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.00-1.86 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

5 実施例 40 (30)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



10

TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:酢酸エチル:水 = 8:2:0.2) ;

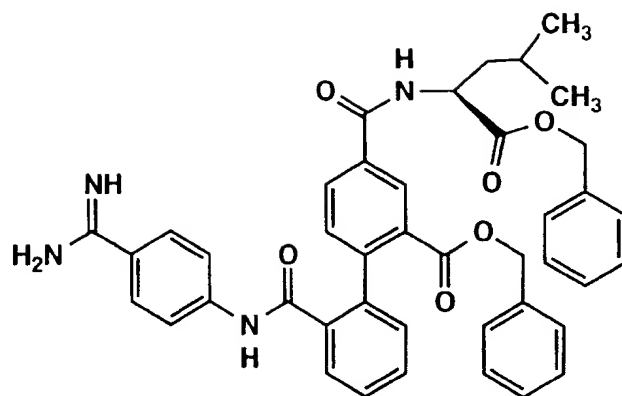
NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 2H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.55 (s,

15 6H)。

実施例 40 (31)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1 (S) -カルボキシ-3-メチルブチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル

20

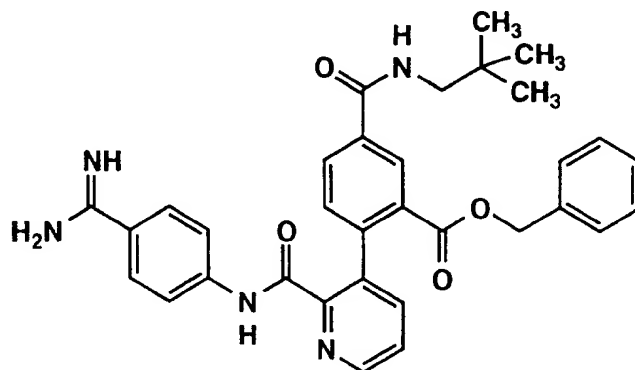


TLC : Rf 0.40 (クロロホルム：酢酸エチル：水＝8：2：0.2)；

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.64 (s, 1H), 9.12 (br, 1H), 9.01 (d, J = 7.5
 5 Hz, 1H), 8.87 (br, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H),
 7.78-7.59 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-
 7.23 (m, 6H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 1.84-
 1.50 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10 実施例40 (32)

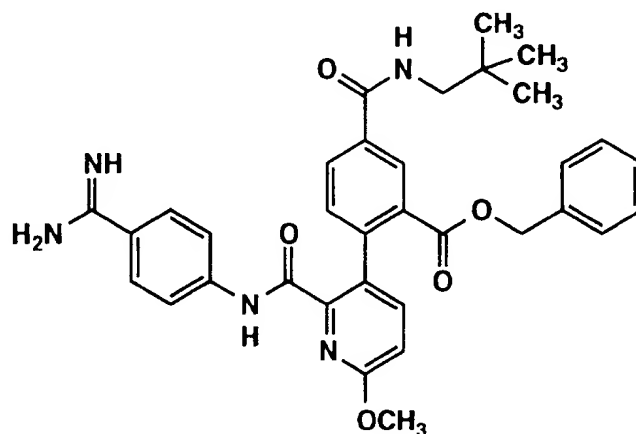
2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.98 (br.s, 1H), 9.11 (br.s, 3H), 8.71 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85-7.75 (m, 1H),
 5 7.68 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 40 (3.3)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 10 リジル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベン
 ジルエステル

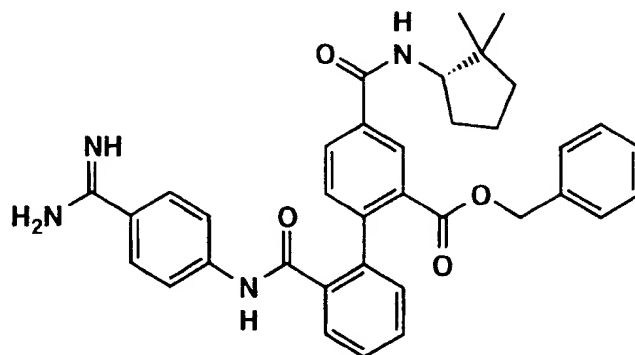


TLC : Rf 0.72 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 15 NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 0.99 (s, 9H)。

20

実施例 40 (34)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチル-
1 (S) -シクロペンチルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベン
ンジルエステル



5

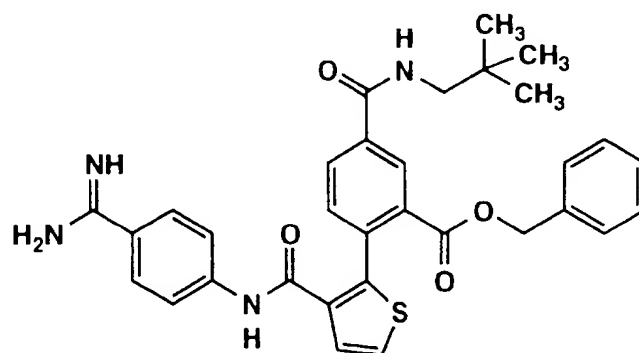
TLC : R_f 0.5 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.53 (td, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

10

実施例 40 (35)

15 2 - [3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 5 -
(2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル

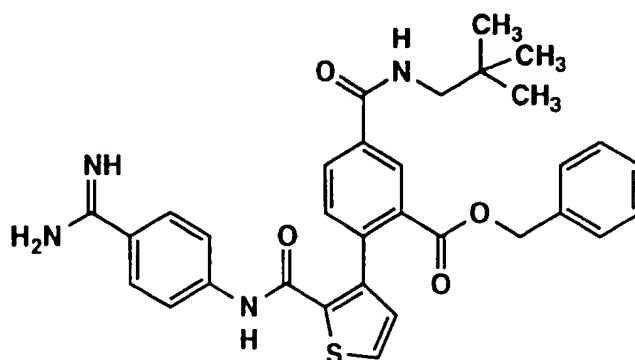


TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 10.38 (s, 1H), 9.3-8.9 (br, 3H), 8.65 (br.t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H)。

10 実施例 40 (36)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル] - 5 -
(2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



15

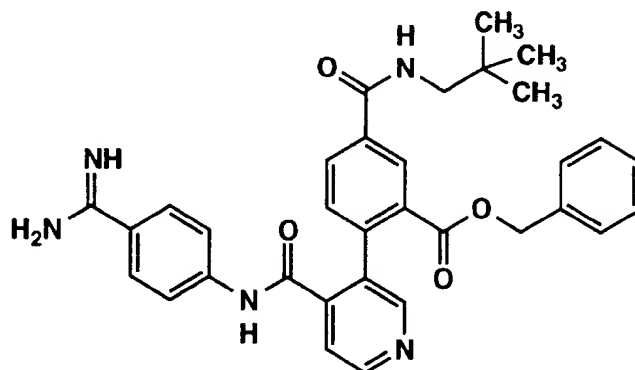
TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 9.07 (br. s, 3H), 8.59 (br. t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H)。

実施例 40 (37)

2 - [4 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
(2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸 ・ ベンジルエステル

10



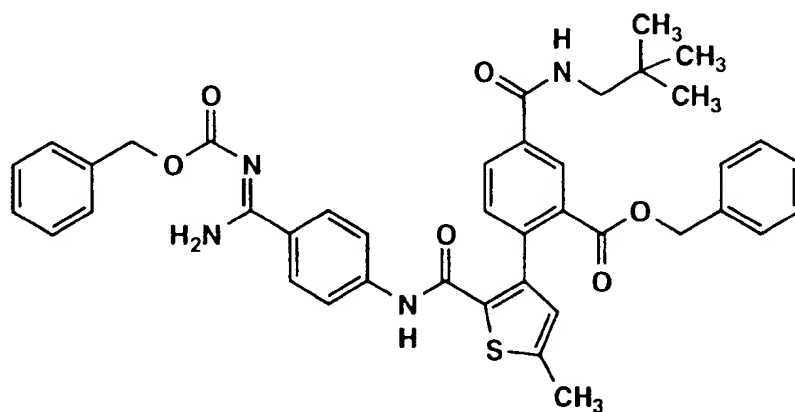
TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : 酢酸エチル : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.94 (brs, 1H), 9.24 (br, 2H), 9.02 (br, 2H),
15 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.57 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H),
7.77 (s, 3H), 7.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H),
7.13 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H),
0.90 (s, 9H)。

20 実施例 40 (38)

2 - [2 - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミジノフェニルカルバモイル)
- 5 - メチル - 3 - チエニル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモ

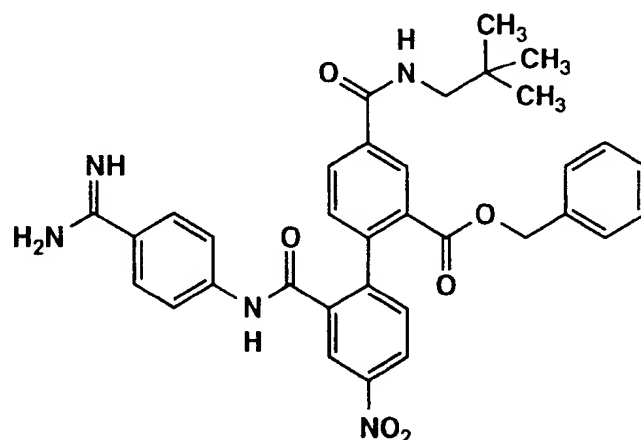
イル) 安息香酸・ベンジルエステル



- 5 T L C : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;
 N M R (300MHz, CDCl₃) : δ 10.0-9.20 (br, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95
 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.40 (m,
 3H), 7.40-7.25 (m, 7H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.60-6.00 (br, 1H), 6.28
 (br.t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (s,
 10 3H), 0.99 (s, 9H)。

実施例 40 (39)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ニトロ - 4 - (2,
 2-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジ
 15 ルエステル



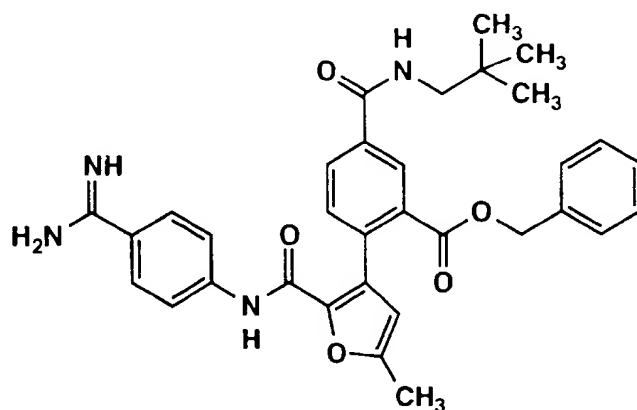
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0Hz, 1H),

- 5 8.23 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.0Hz, 2H),
7.68 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23-7.19
(m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.10 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.05 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.22
(s, 2H), 0.97 (s, 9H)。

10 実施例 40 (40)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 3 - フリ
ル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジル
エステル

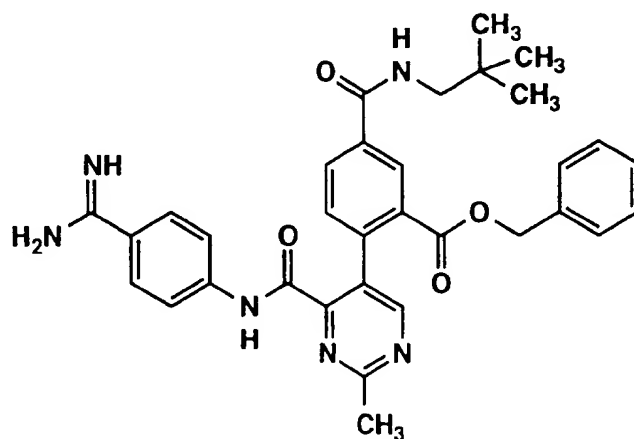


TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (200 MHz, d₆-DMSO) : δ 13.38 (br.s, 1H), 9.09 (br.s, 3H), 8.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 40 (41)

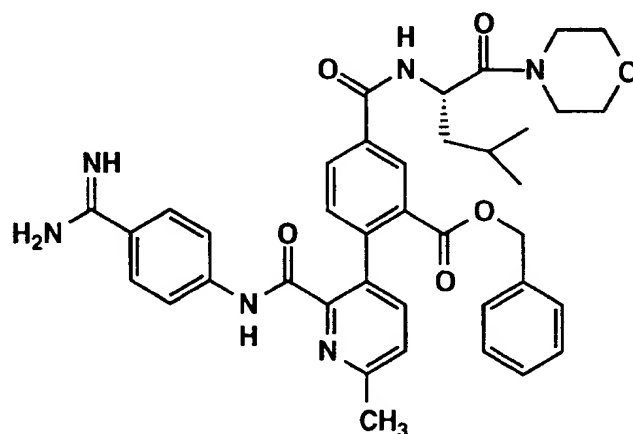
- 10 2- [4- (4-アミノフェニルカルバモイル) -2-メチル-ピリミジン-5-イル] -5- (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.08 (brd, J = 12 Hz, 1H),
 5 5.02 (brd, J = 12 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。

実施例 40 (42)

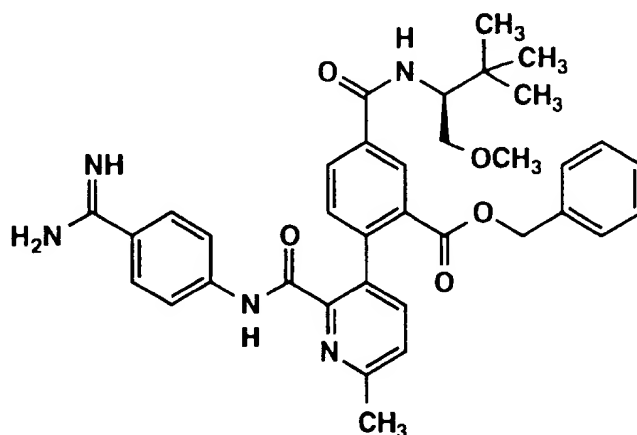
2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - (1 (S) - モルホリノカルボニル - 3 - メチルブチルカルバ
 10 モイル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;
 15 NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 5.01 (like d, 2H), 3.9-3.6 (m, 6H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 4.0 (4.3)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - (1 (S) - メトキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカル
 5 バモイル) 安息香酸・ベンジルエステル

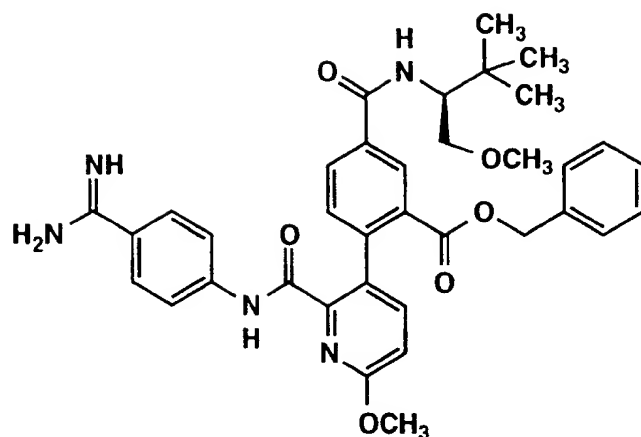


TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (200MHz, CD₃OD): δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz,
 10 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.09-7.04
 (m, 2H), 5.01 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.72-3.50 (m,
 2H), 3.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)。

15 実施例 4.0 (4.4)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - (1 (S) - メトキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカル
 バモイル) 安息香酸・ベンジルエステル

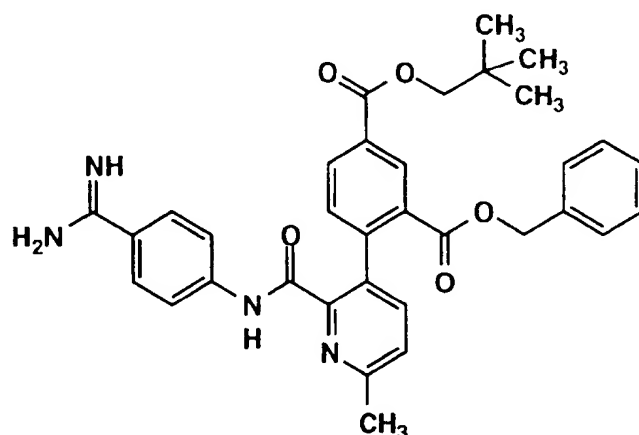


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (200MHz, CD₃OD): δ 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)。

10 実施例 40 (45)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルオキシカルボニル) 安息香酸・ベンジルエステル



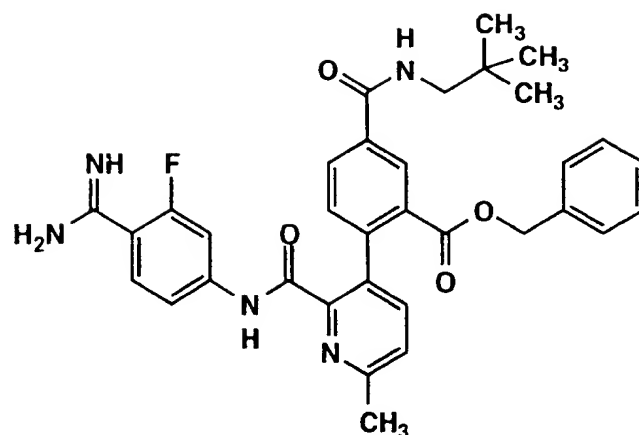
TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.2, 2.0

5 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 7.78 (dt, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。

10 実施例 40 (46)

2 - [2 - (4 - アミジノ - 3 - フルオロフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル

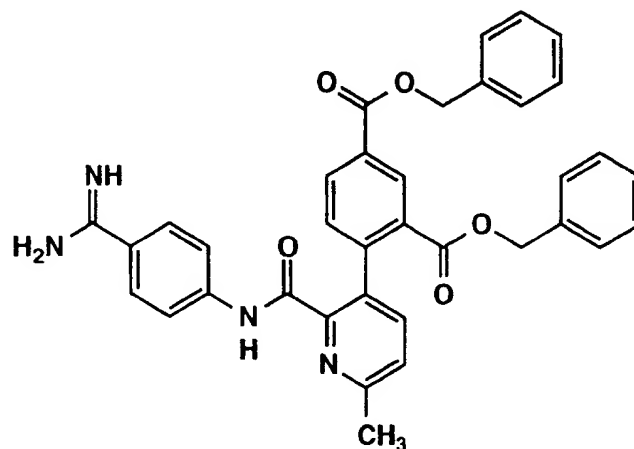


TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 9.22 (br s, 3H), 8.63 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 13.5, 1.8 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

10 実施例 40 (47)

4 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] イソフタル酸・ジベンジルエステル



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 2 : 0.5) ;

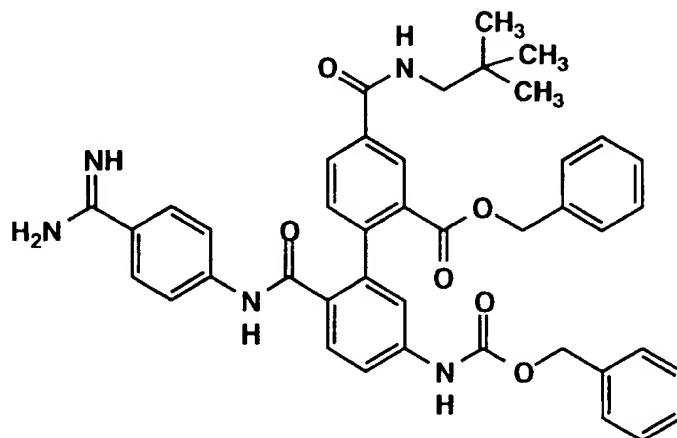
NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.50-7.29 (m, 9H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.04-6.98 (m,

5 2H), 5.38 (s, 2H), 4.97 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)。

実施例 40 (48)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - ベンジルオキシカル
ボニルアミノ - 4 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフ

10 ニルカルボン酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

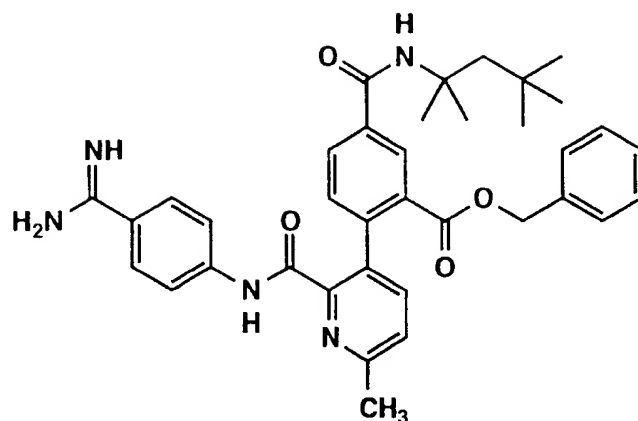
NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz,

15 1H), 7.70-7.58 (m, 6H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.23-7.10 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。

実施例 40 (49)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリ

20 ジル] - 5 - (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル) 安息香
酸・ベンジルエステル

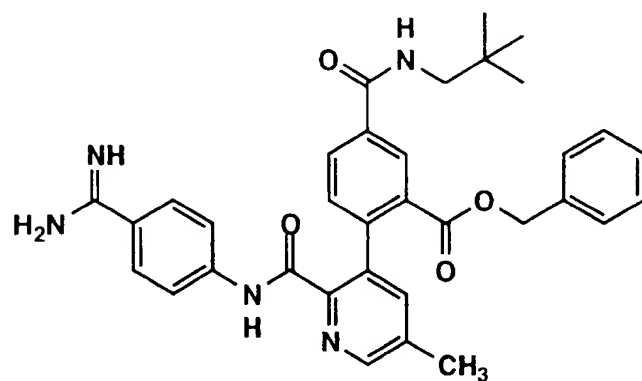


TLC: R_f 0.64 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 5.04 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.97 (brd, J = 12 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.05 (s, 9H)。

10 実施例 40 (50)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-ピリジル]-5-(2,2-ジメチルプロピルカルバモイル)安息香酸・ベンジルエステル



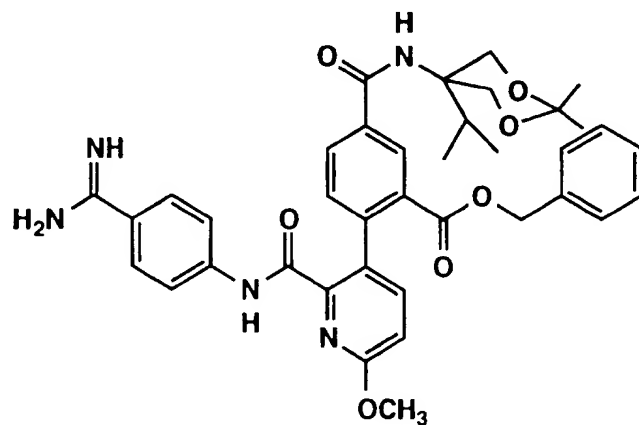
TLC : R_f 0.29 (クロロホルム ; メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

- 5 8.05 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H),
7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.11-7.06
(m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)。

実施例 40 (51)

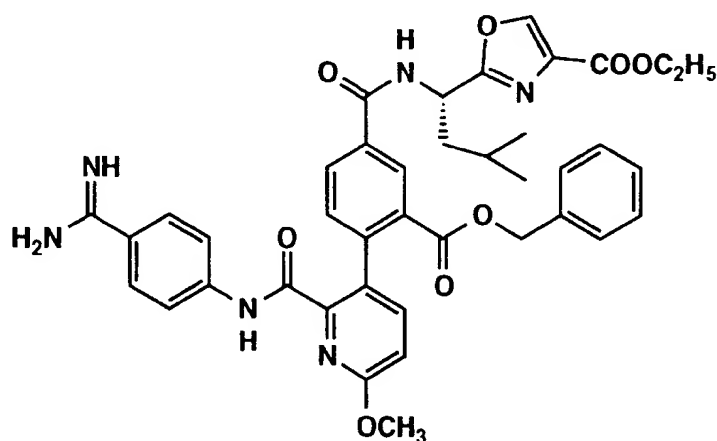
- 10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [[5 - (1 - メチルエチル) - 2, 2 - ジメチルジオキサ
ン - 5 - イル] カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.75 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-
 5 7.20 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

10 実施例 40 (52)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [1 (S) - (4 - エトキシカルボニルオキサゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



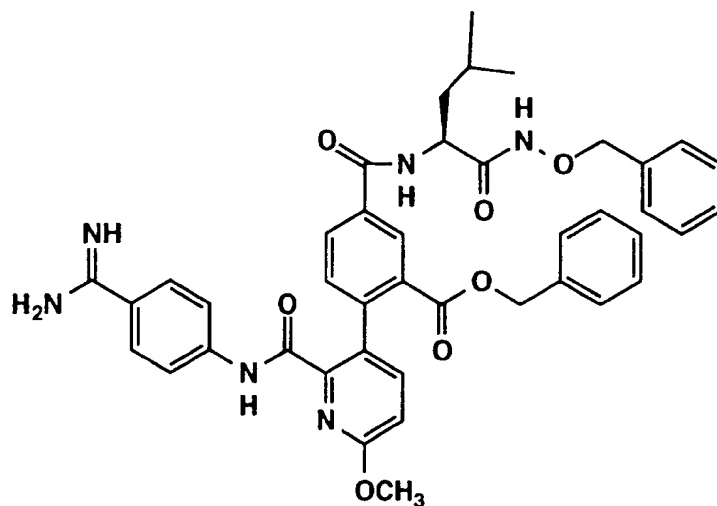
15

TLC : Rf 0.86 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.99
 20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 5.02 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.97

(brd, $J = 12$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.07-1.87 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

5 実施例 40 (53)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - N - ベンジルオキシカルバモイル) - 3 - メチルブチルカルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



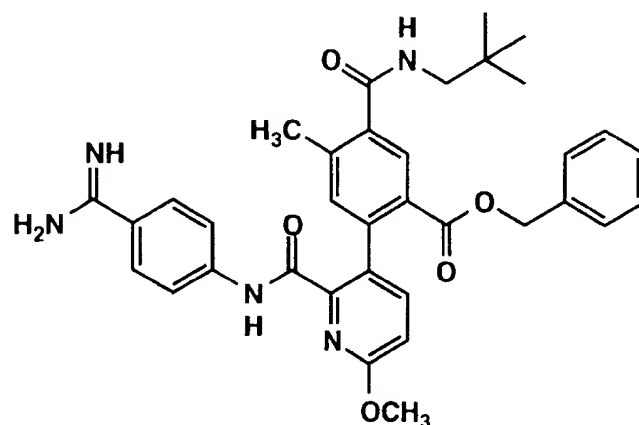
10

TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.55 (s, 1H), 9.10 (br, 3H), 8.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 5H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

実施例 40 (54)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) -4-メチル安息香酸・ベンジルエステル



5

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

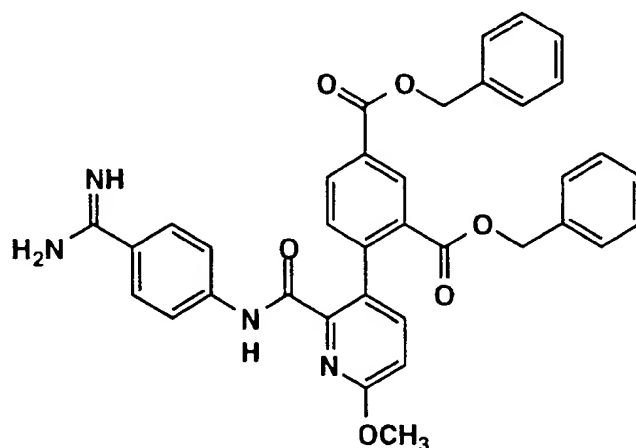
NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 12.0

10 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。

実施例 40 (55)

4- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] イソフタル酸・ジベンジルエステル

15

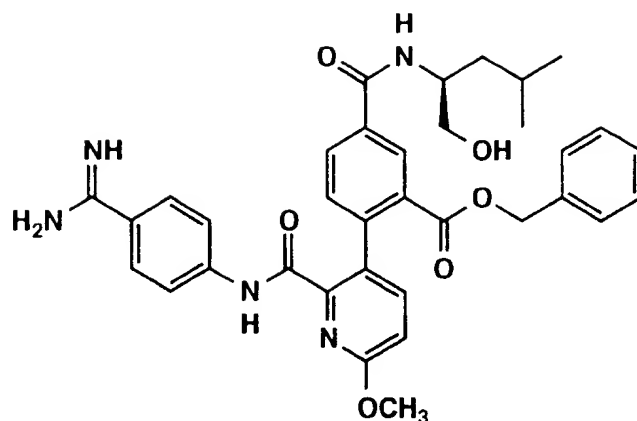


TLC : R_f 0.17 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 3H)。

実施例 40 (56)

10 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (1 (S) - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチルカルバモイル) - 4 - メチル安息香酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

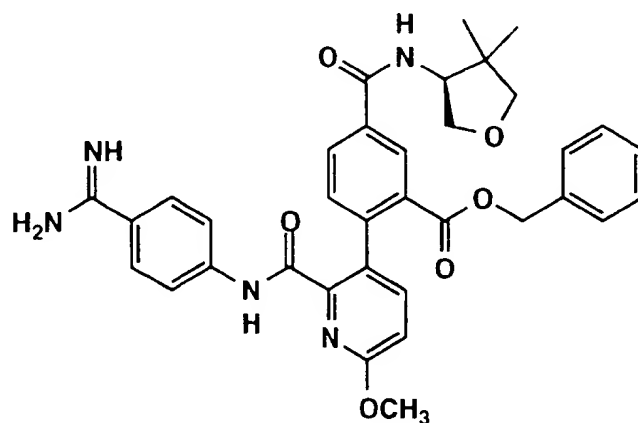
NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10

実施例 40 (57)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(4, 4 - ジメチルオキシラン - 3 (S) - イル) カルバモイル] - 4 - メチル安息香酸・ベンジルエステル

15



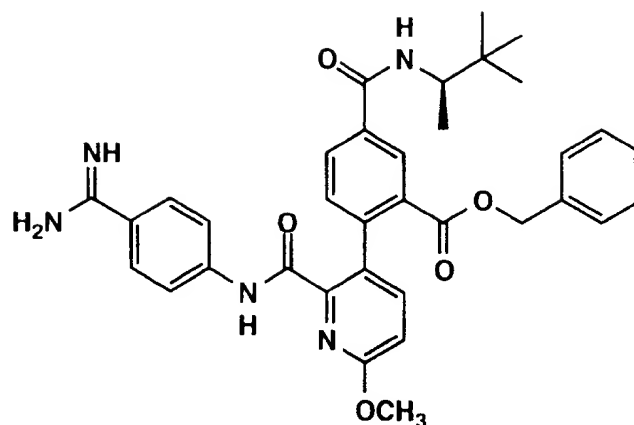
TLC : R_f 0.70 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。

10

実施例 40 (58)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (1 (R) , 2 , 2 - トリメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル

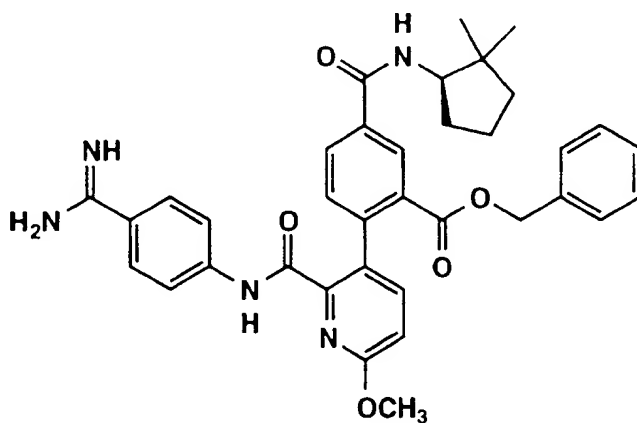


TLC: Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

10 実施例 40 (59)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)カルバモイル]安息香酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.70 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

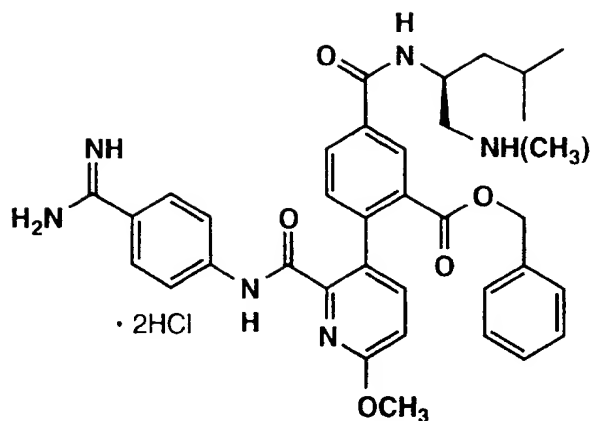
NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.21 (brt, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.84-1.54 (m, 5H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

10

実施例 40 (60)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - メチルアミノメチル - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル・2 塩酸塩

15

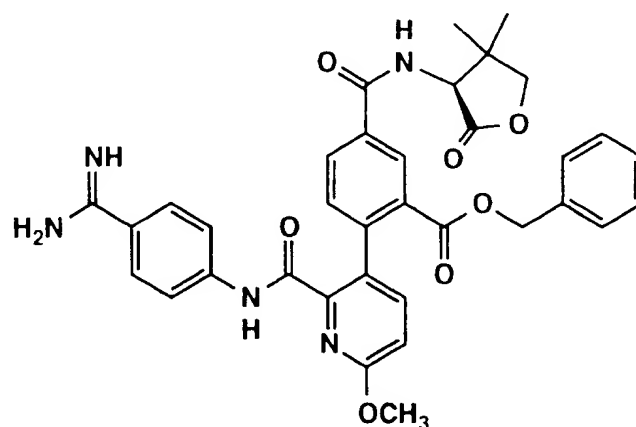


TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10 実施例 40 (61)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(4, 4 - ジメチル - 2 - オキソオキソラン - 3 (S) - イル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

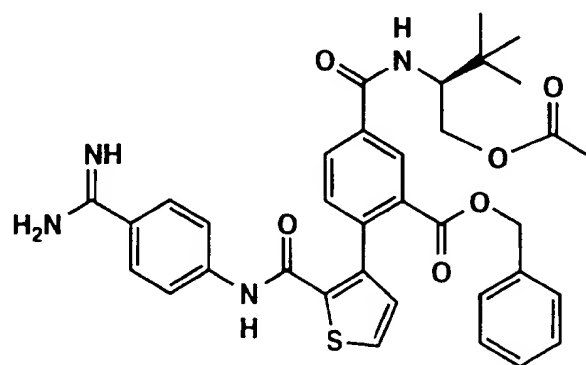


TLC: R_f 0.70 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.99 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。

10 実施例40 (62)

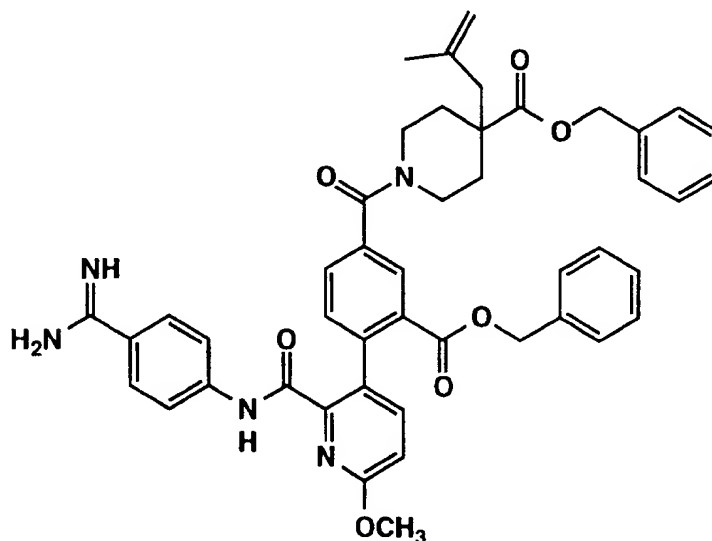
2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-チエニル]-5-[(1(S)-アセチルオキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;
 NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (dd, J = 10.4, 3.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.4, 3.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)。

実施例 40 (63)

10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [[4 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - (2 - メチル - 2 - プロペニル) ピペリジル] カルボニル] 安息香酸・ベンジルエステル



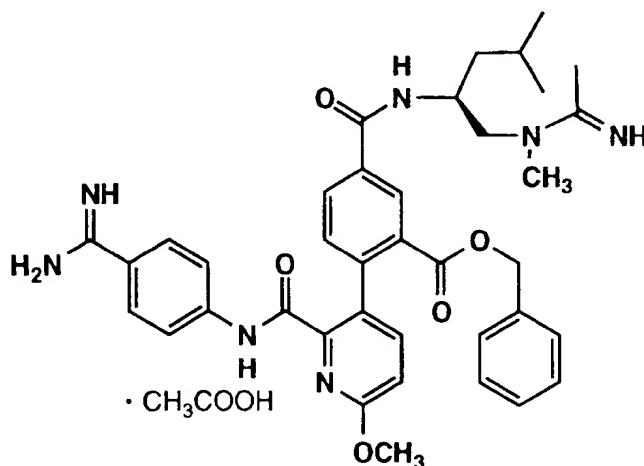
15

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.09-7.05 (m, 2H),

- 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 17.1$ Hz, 2H), 4.80 (m, 1H),
 4.67 (s, 1H), 4.45-4.30 (m, 2Hx1/2, each of rotamers), 4.06 (s, 3H), 3.80-3.70 (m,
 2Hx1/2, each of rotamers), 3.31-3.20 (m, 2Hx1/2, each of rotamers), 3.10-3.00 (m,
 2Hx1/2, each of rotamers), 2.40 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2Hx1/2, each of rotamers),
 5 2.20-2.10 (m, 2Hx1/2, each of rotamers), 1.62 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 2H)。

実施例 40 (64)

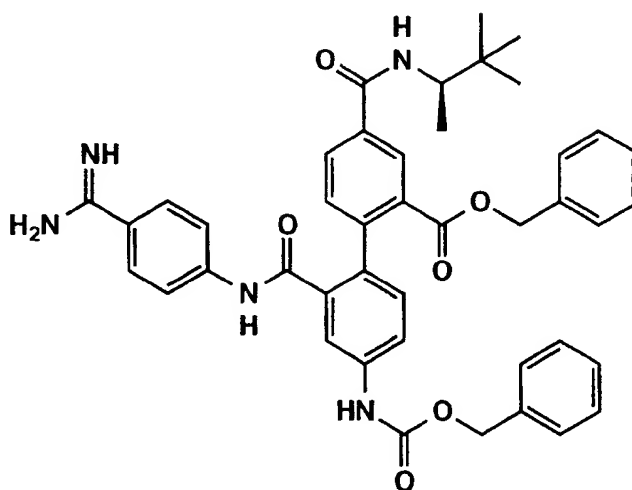
- 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - [1 (S) - [N - メチル - N - (1 - イミノエチル) アミ
 10 ノメチル] - 3 - メチルブチル] 安息香酸・ベンジルエステル・酢酸塩



- TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 15 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.52 and 8.49 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 (d, $J =$
 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26-7.06 (m, 5H),
 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H),
 4.50 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.35 and 2.32 (s,
 3H), 1.99 (s, 3H), 1.90-1.62 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 0.99 (m, 6H)。

実施例 40 (65)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ベンジルオキシカル
 ボニルアミノ - 4 - (1(R), 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル)
 - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



5

TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

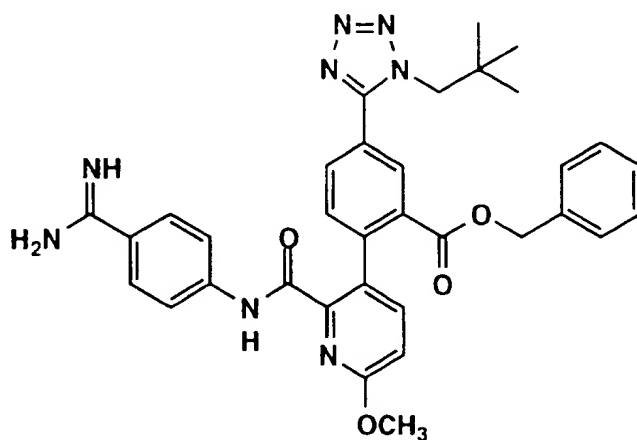
NMR (200MHz, CDCl₃) : δ 8.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.15 (br.d, J=9.6Hz, 1H),

7.90 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.60

10 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.51-7.31 (m, 7H), 7.22-7.08 (m, 6H), 5.23 (s, 2H), 5.10 (s,
 2H), 4.05 (m, 1H), 1.15 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

実施例 40 (66)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ-3-ピ
 15 リジル] - 5 - [1 - (2, 2-ジメチルプロピル) テトラゾール-5-イ
 ル] 安息香酸・ベンジルエステル



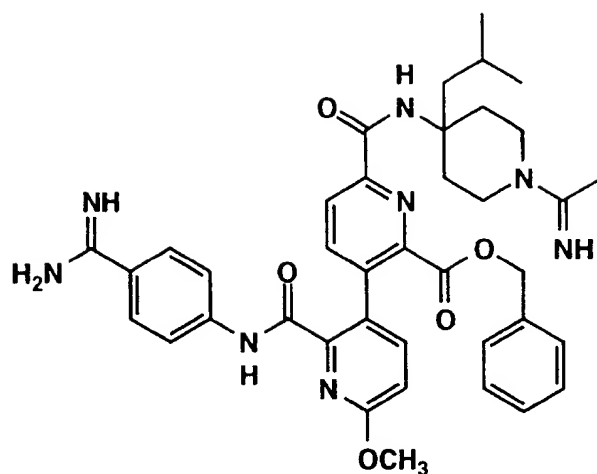
TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.0

5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10 実施例 40 (67)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [[1 - (1 - イミノエチル) - 4 - (2 - メチルプロピル)
ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

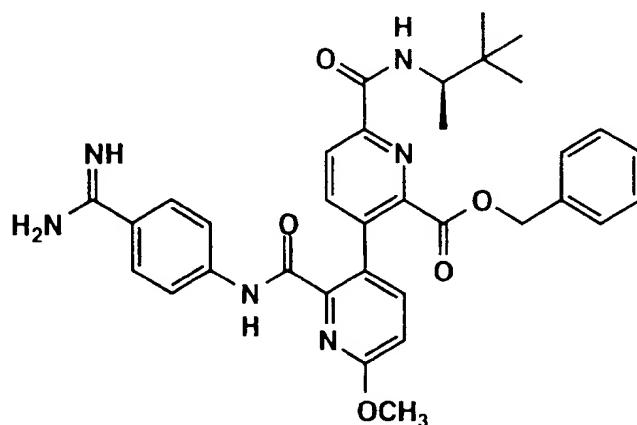


TLC : R_f 0.87 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.59-3.37 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

10 実施例 40 (68)

3-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-6-[(1(R), 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル]-2-ピリジンカルボン酸・ベンジルエステル



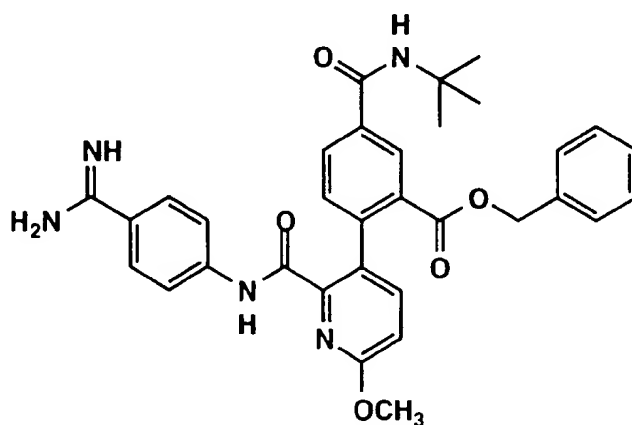
TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

- 5 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20-4.94 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

実施例 40 (69)

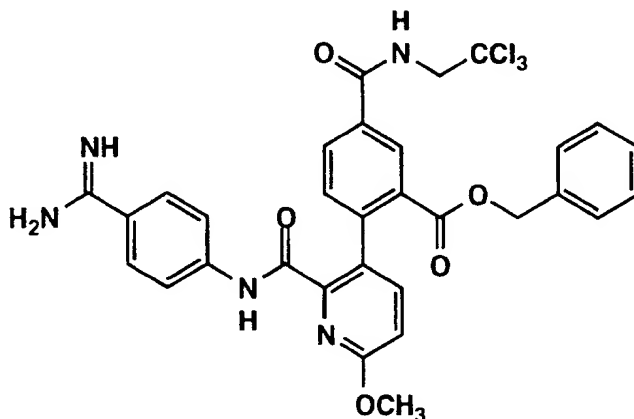
- 10 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-(tert-ブチルカルバモイル)安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.5) ;
 NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.04 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

実施例 40 (70)

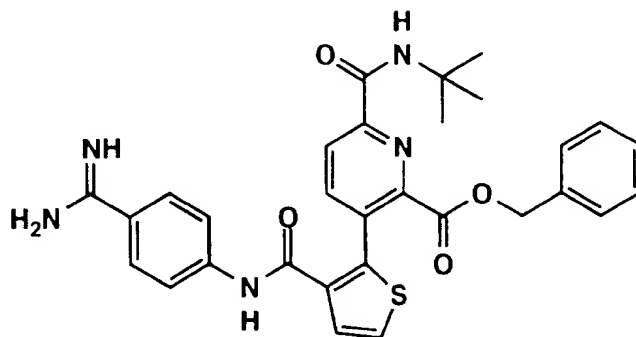
2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.5) ;
 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.07 (m, 6H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

実施例 40 (71)

2 - [3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 6 - (t - ブチルカルバモイル) - 2 - ピリジンカルボン酸・ベンジルエステル

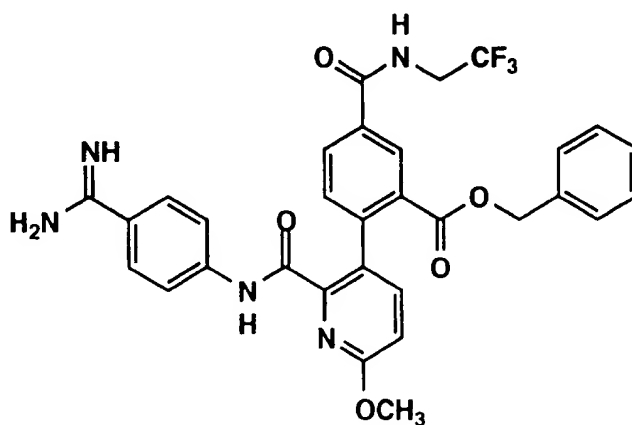


TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 5 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)。

10 実施例 40 (72)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル

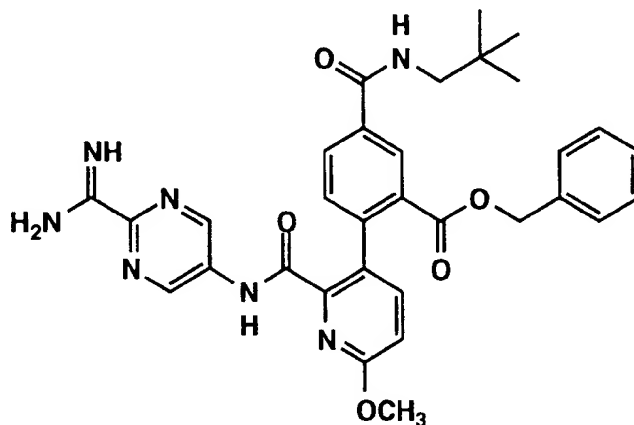


TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H)。

実施例 40 (73)

2 - [2 - [(2 - アミジノピリミジン - 5 - イル) カルバモイル] - 6 -
10 メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル)
安息香酸・ベンジルエステル

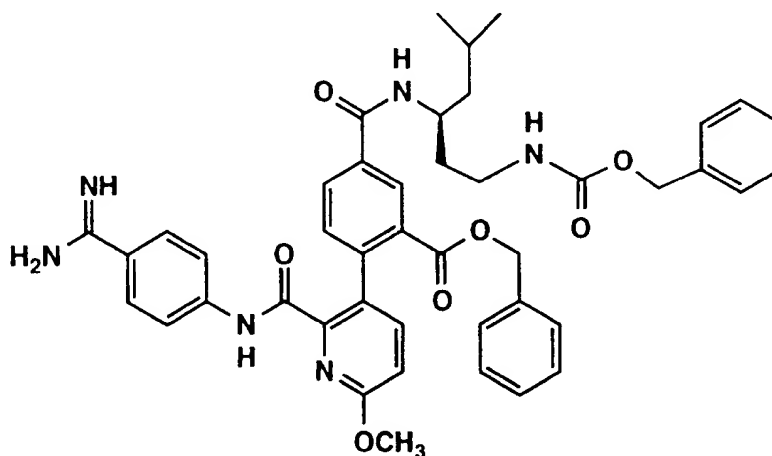


TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

15 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 11.05-10.85 (br, 1H), 9.45 (br.s, 3H), 9.30 (s, 2H), 8.61 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H)。

20 実施例 40 (74)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [[1 (S) - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチ
ル) - 3 - メチルブチル] カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



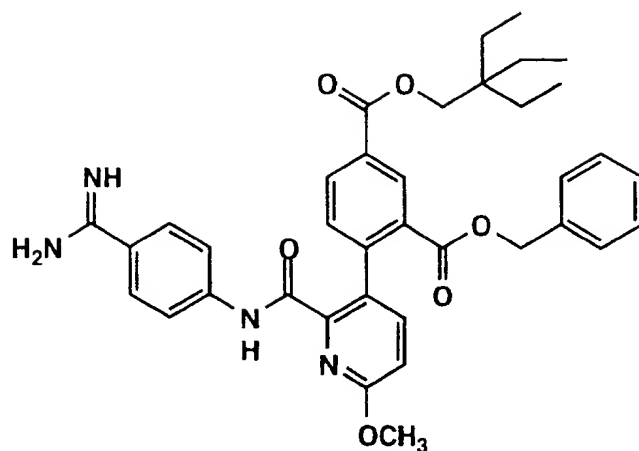
5

TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
10 7.33-7.16 (m, 9H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 4H),
4.27 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.34-3.07 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 5H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

実施例 40 (75)

15 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(2, 2 - ジエチルブチルオキシ) カルバモイル] 安息香
酸・ベンジルエステル

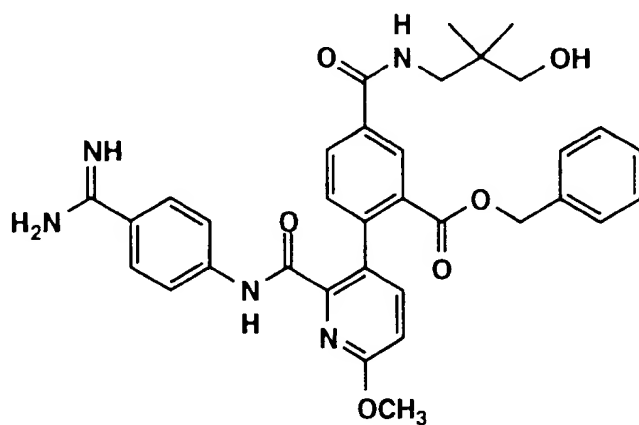


TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.43 (q, J = 7.6 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 9H)。

10 実施例 40 (76)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2, 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

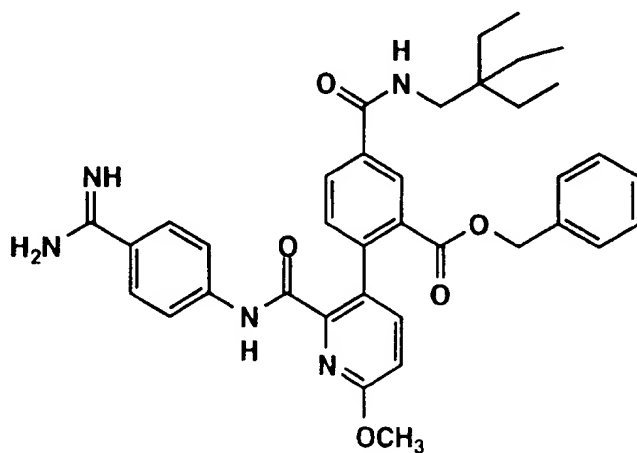


TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H), 0.96 (s, 6H)。

実施例 40 (77)

- 10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 , 2 - ジエチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

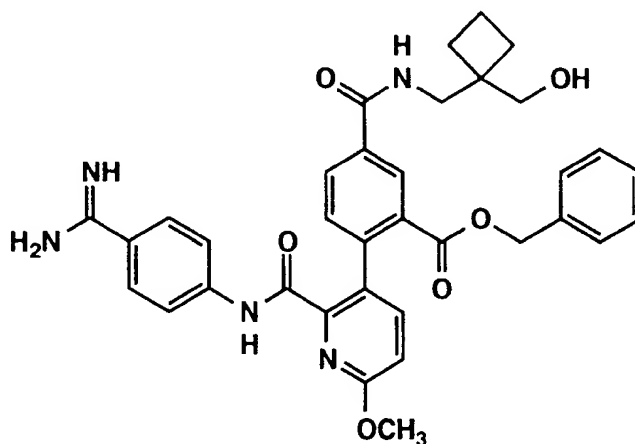


TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 1.33 (q, J = 7.5 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 9H)。

実施例 40 (78)

- 10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [((1 - ヒドロキシメチル) シクロブチルメチル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

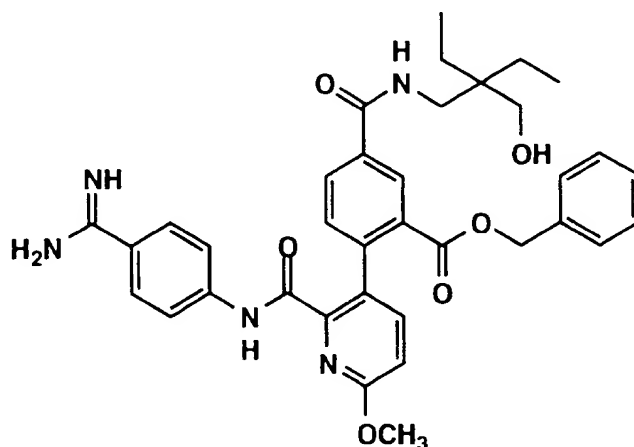


- 15 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.02 (br d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.93-1.82 (m, 6H)。

実施例 40 (79)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(2 - エチル - 2 - ヒドロキシメチルブチル) カルバモイ
5 ル] 安息香酸・ベンジルエステル

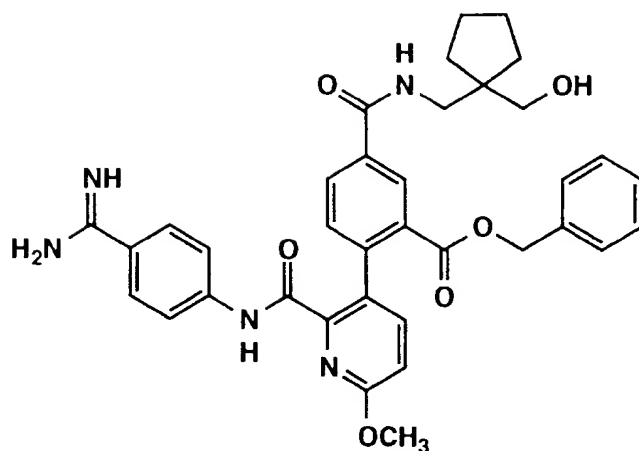


TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,
10 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4
Hz, 1H), 5.02 (br d, J = 17.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.35 (s, 2H),
1.35 (septet, J = 7.5 Hz, 4H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。

15 実施例 40 (80)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [((1 - ヒドロキシメチル) シクロペンチルメチル) カル
バモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

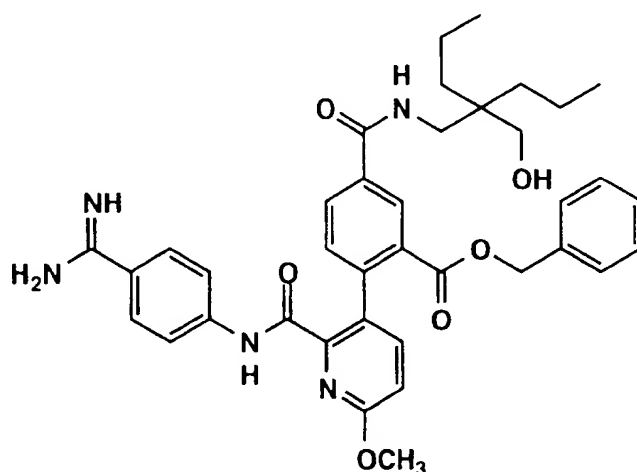


TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.1);

NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

10 実施例40 (81)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(2-プロピル-2-ヒドロキシメチルペンチル)カルバモイル]安息香酸・ベンジルエステル

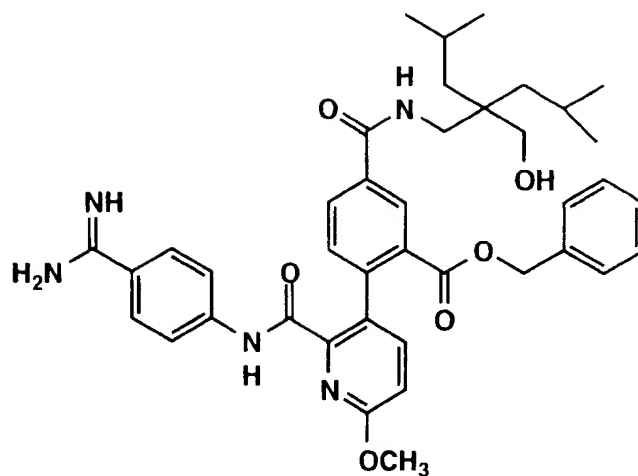


TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。

10 実施例 40 (82)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 - (2 - メチルプロピル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルペンチル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

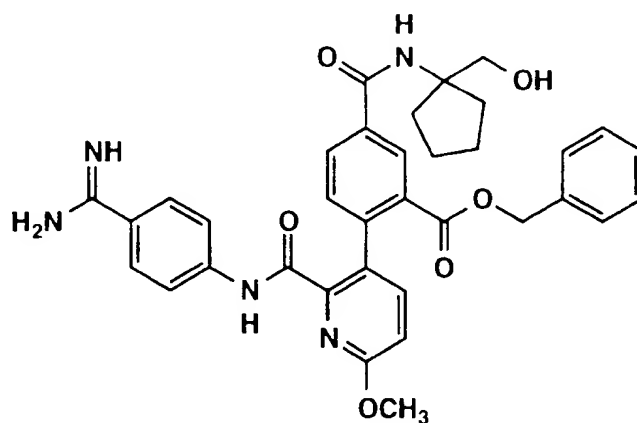


TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 2.1
 5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz,
 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J =
 8.7 Hz, 1H), 5.15-4.95 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.86-
 1.76 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 12H)。

10 実施例 40 (83)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピ
 リジル] -5- [(1-ヒドロキシメチルシクロペンチル) カルバモイル]
 安息香酸・ベンジルエステル

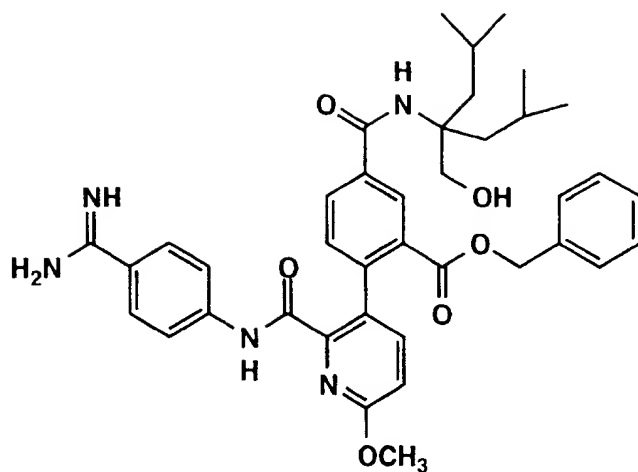


TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15-4.90 (m, 2H), 4.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 4H), 1.70-1.52 (m, 2H)。

10 実施例 40 (84)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 - (2 - メチルプロピル) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

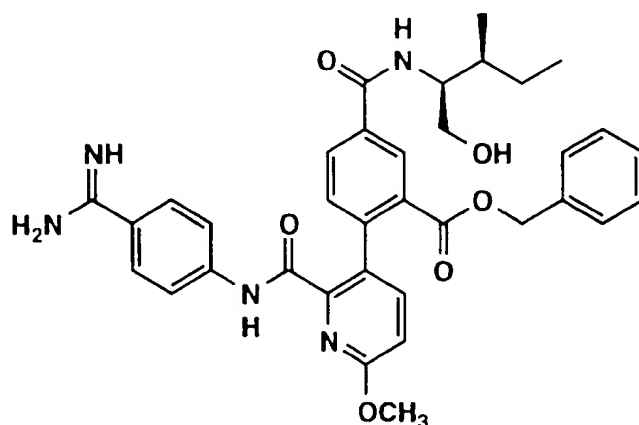


TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15-4.90 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 1.92-1.76 (m, 6H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

10 実施例 40 (85)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - (ヒドロキシメチル) - 2 (S) - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル

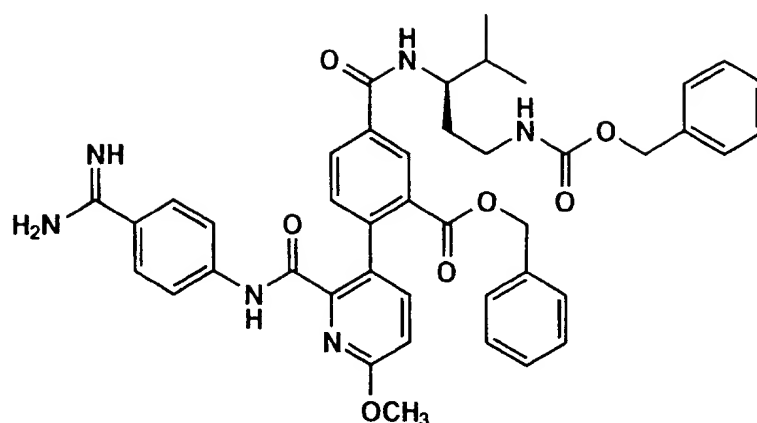


TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.5) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.03 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10 実施例 40 (86)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -イソプロピル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



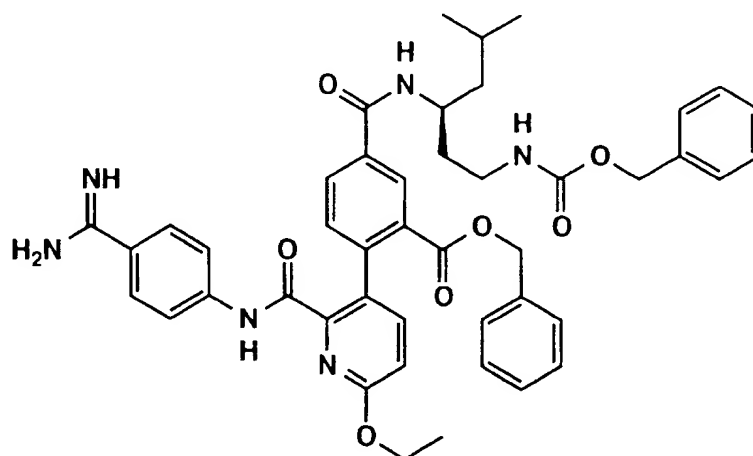
TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.5) ;

NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.81-7.77

5 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.02 (m, 11H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
5.02 (m, 4H), 4.46 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.10
(m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz,
6H)。

10 実施例40 (87)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-エトキシ-3-ピ
リジル]-5-[(1(S)-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチ
ル)-3-メチルブチル)カルバモイル]安息香酸・ベンジルエステル



TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 2.0

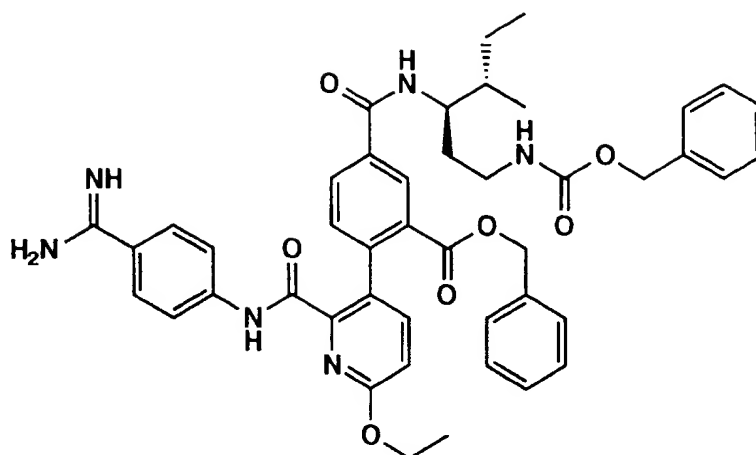
5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 9H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (brd, J = 12 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.98 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.30 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

10

実施例 40 (88)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-エトキシ-3-ピ
リジル]-5-[(1(S)-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチ
ル)-2(S)-メチルブチル)カルバモイル]安息香酸・ベンジルエステ

15 ル



TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 2.0

5 Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 9H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.97 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 10 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

实施例 41 (1) ~ 41 (90)

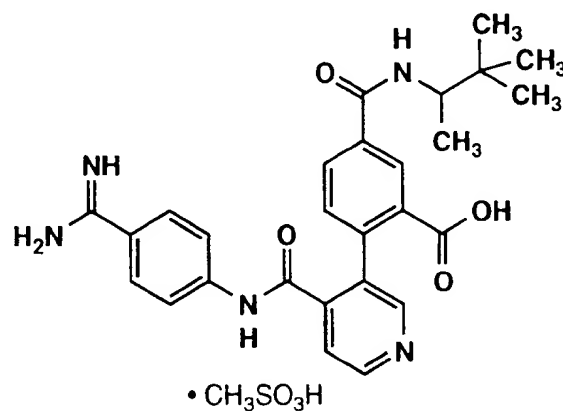
実施例 40 (1) ~ 40 (88) の化合物を用いて、実施例 2 (塩にする操作を行なわなかった場合、あるいは異なる塩への操作をした場合もある。)

15 同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 4.1 (1)

2- [4- (4-アミノフェニルカルバモイル) -3-ピリジル] -5-
[(1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンス
ルホン酸塩

5

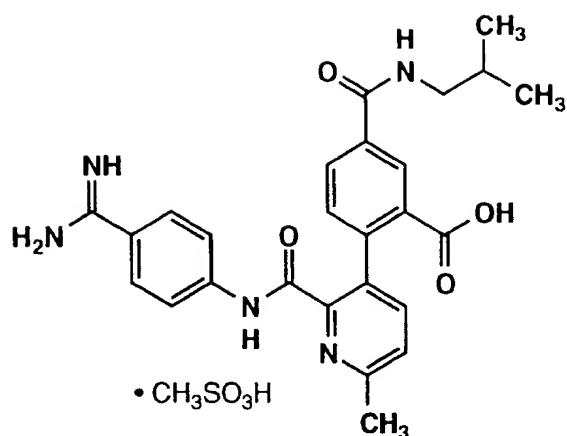


TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.05 (1H, s), 9.23 (2H, brs), 9.00 (2H, brs), 8.89 (1H,
10 brd, J = 5.5 Hz), 8.70 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.0 Hz),
8.03 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0
Hz), 7.74 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.99 (1H, dq, J = 9.0 Hz,
7.0 Hz), 2.36 (3H, s), 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.89 (9H, s)。

15 実施例 4.1 (2)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メチル-3-ピリ
ジル] -5- [(2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンス
ルホン酸塩



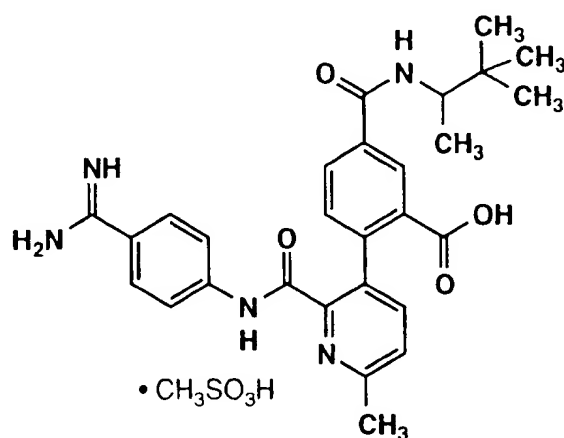
TLC : R_f 0.13 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.85 (1H, s), 9.21 (2H, brs), 8.96 (2H, brs), 8.71 (1H,

5 brt, J = 5.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.11 (2H, brt, J = 6.5 Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.94-1.80 (1H, m), 0.90 (6H, d, J = 6.5 Hz)。

10 実施例 41 (3)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - [(1, 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香
 酸・メタンスルホン酸塩



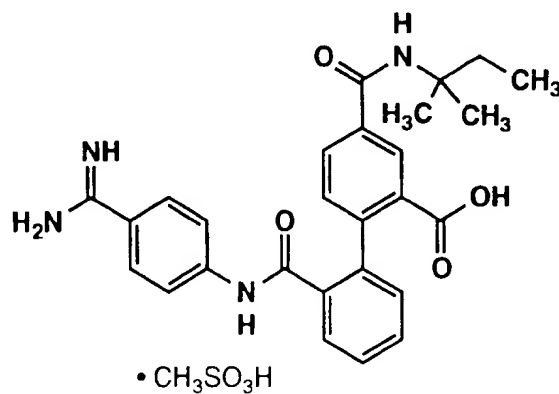
TLC: R_f 0.16 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.86 (1H, s), 9.22 (2H, brs), 8.98 (2H, brs), 8.38 (1H, d,

- 5 J = 1.5 Hz), 8.23 (1H, brd, J = 9.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.01 (1H, dq, J = 9.0 Hz, 7.0 Hz), 2.67 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.10 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.92 (9H, s)。

10 実施例 41 (4)

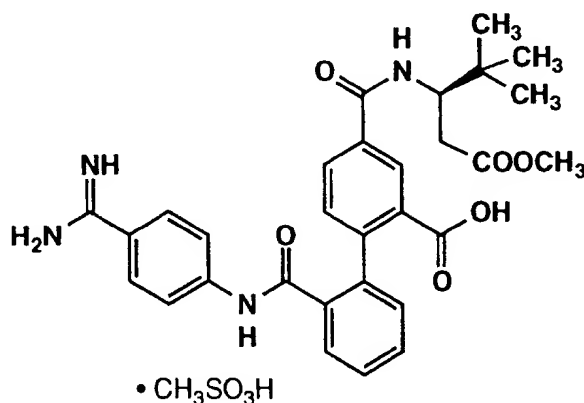
2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (1, 1-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 10.5 (1H, s), 9.15 (2H, br s), 8.84 (2H, br s), 8.20 (1H, d,
 J = 2.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.72 (4H, s), 7.72-7.67
 5 (1H, m), 7.59-7.49 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.23 (1H, m), 2.33 (3H,
 s), 1.77 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.31 (6H, s), 0.79 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

実施例 4 1 (5)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S) - t-ブ
 10 チル - 2 - メトキシカルボニルエチル) カルバモイル] - 2 - ビフェニルカ
 ルボン酸・メタンスルホン酸塩

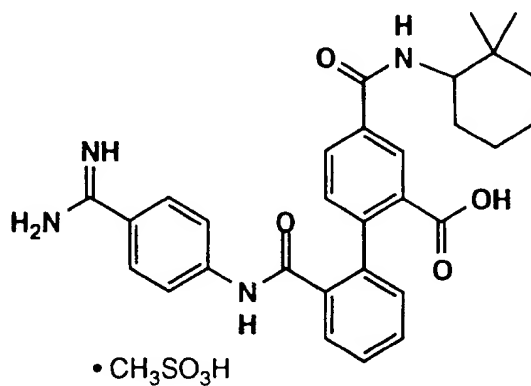


TLC: Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:水=10:2:1);
 15 NMR (d₆-DMSO): δ 10.6 (1H, s), 9.14 (2H, br s), 8.80 (2H, br s), 8.29 (1H, d,
 J = 9.3 Hz), 8.23 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73-7.68 (5H, m), 7.60-7.48
 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 4.28 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.51 (3H, s), 2.72-2.40 (2H,
 m), 2.30 (3H, s), 0.89 (9H, s)。

20 実施例 4 1 (6)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチルシ

クロヘキシルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン
酸塩



5

TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

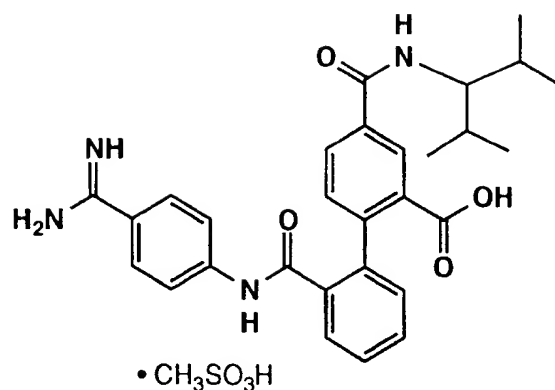
NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.0 (1H, br), 10.56 (1H, s), 9.16 (2H, s), 8.89 (2H, s), 8.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.73 (4H, like s), 7.69 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.5-7.45 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 3.81 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.8-1.6 (1H, m), 1.7-1.3 (4H, m), 1.4-1.2 (3H, m), 0.89 (3H, s), 0.84 (3H, s)。

10

実施例 4.1 (7)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1-イソプロピル-
2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスル
ホン酸塩

15



TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

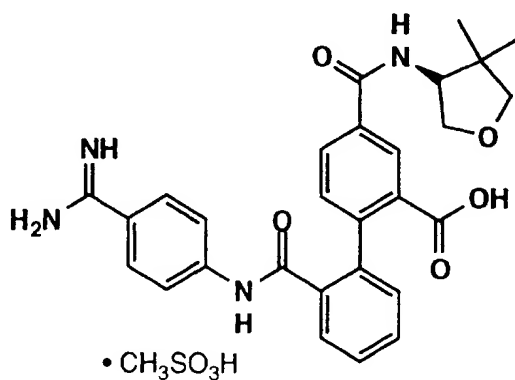
NMR (d₆-DMSO): δ 10.57 (1H, s), 9.15 (2H, s), 8.81 (2H, s), 8.29 (1H, d, J =

- 5 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.74 (4H, s),
7.71 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.54 (1H, dt, J = 2.0,
8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 3.67 (1H, dt, J =
7.2, 10.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.91 (2H, m), 0.87 (6H, d, J = 7.5 Hz), 0.85 (6H, d, J
= 7.5 Hz)。

10

実施例 41 (8)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(4, 4-ジメチル
オキソラン-3 (S)-イル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・
メタンスルホン酸塩

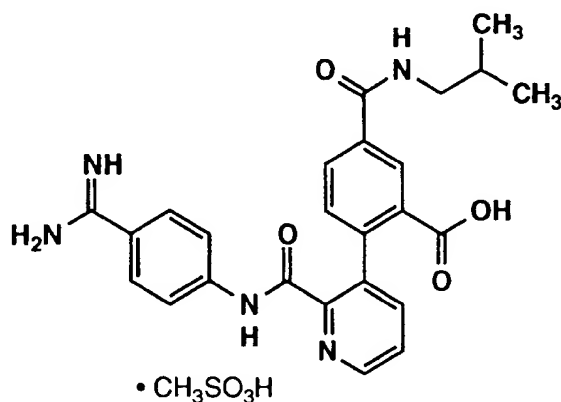


15

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5 (s, 1H), 9.14 (br s, 2H), 8.78 (br s, 2H), 8.51 (d, J =
 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m,
 5H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.30-7.25 (m,
 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H),
 2.29 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

実施例 41 (9)

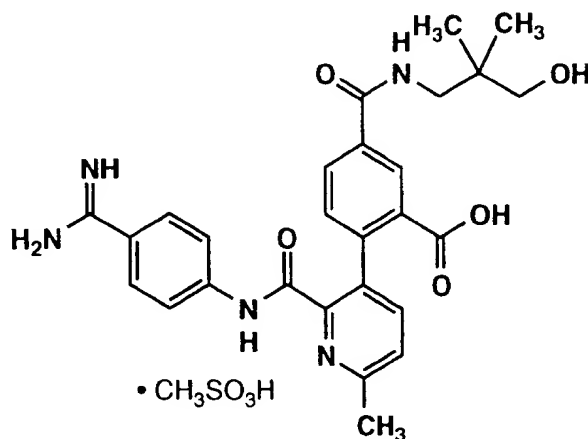
10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 [(2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



15 TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.00 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.92 (s, 2H), 8.73 (dd, J =
 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.71 (br.d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J
 = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz,
 2H), 7.71 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.0-4.2 (br, 1H),
 20 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.88 (like septet, J = 6.3 Hz, 1H), 0.91 (d, J
 = 6.3 Hz, 6H)。

実施例 4 1 (10)

- 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - [(3 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カル
 5 バモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

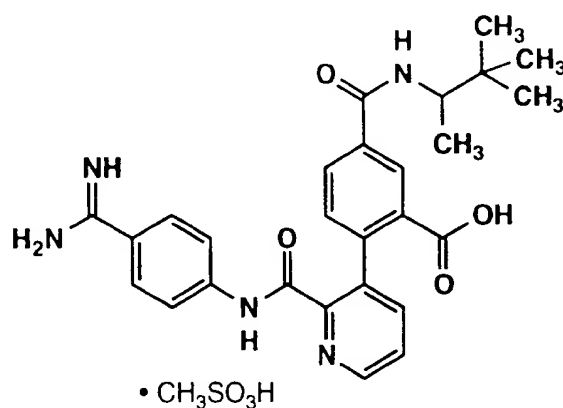


TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- NMR (d₆-DMSO) : δ 10.86 (s, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.97 (brs, 2H), 8.66 (brt, J
 10 = 6.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J
 = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 8.0
 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.67 (s,
 3H), 2.38 (s, 3H), 0.84 (s, 6H)。

15 実施例 4 1 (11)

- 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 [(1, 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンス
 ルホン酸塩

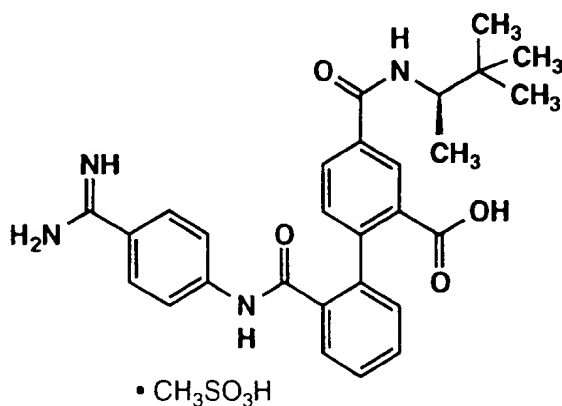


TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.00 (s, 1H), 9.20 (br.s, 2H), 8.93 (br.s, 2H), 8.73 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.5-5.0 (br, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10 実施例 41 (12)

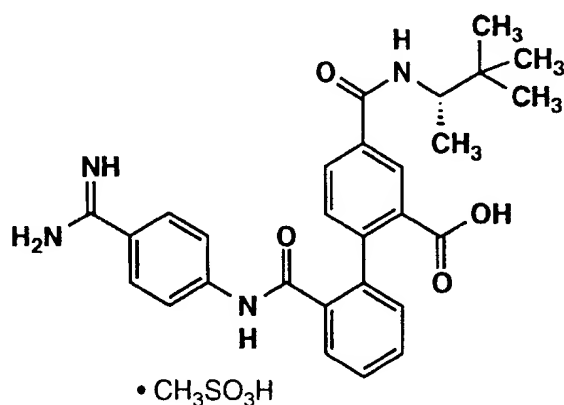
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (R) , 2 , 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.85 (br s, 2H), 8.26 (d, J =
 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m,
 5H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.05-3.90 (m,
 1H), 2.33 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)。

実施例 4 1 (13)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S), 2, 2-
 10 トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・メタ
 ンスルホン酸塩

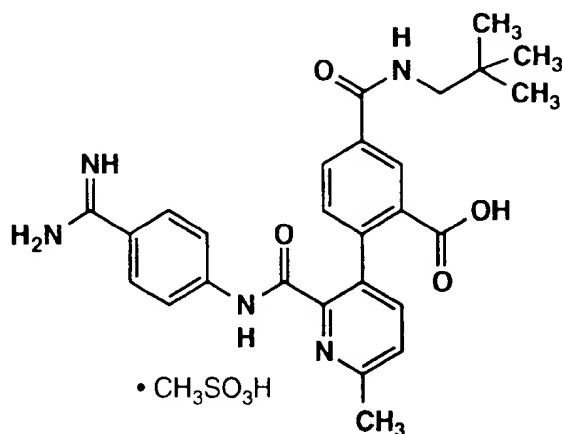


TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5 (s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.83 (br s, 2H), 8.26 (d, J =
 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m,
 5H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.05-3.90 (m,
 1H), 2.32 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)。

20 実施例 4 1 (14)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリ

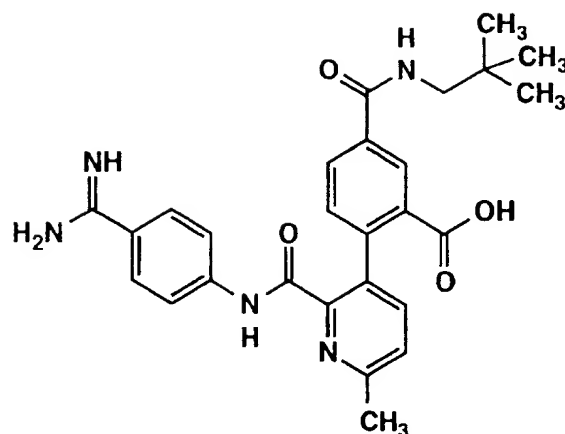
ジル] - 5 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メ
 タンスルホン酸塩



- 5 T L C : R f 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;
 N M R (d₆-DMSO) : δ 10.85 (s, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.97 (brs, 2H), 8.61 (brt, J
 = 6.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J
 = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8
 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s,
 10 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 4 1 (1 5)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸



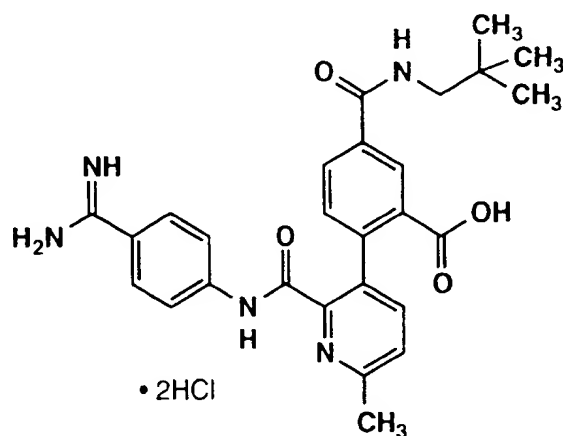
TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.6 (brs, 1H), 9.01 (brs, 4H), 8.38 (brt, J =

5 6.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 4H),
7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05
(d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 0.87 (s, 9H)。

実施例 41 (16)

10 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
ジル] - 5 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・2
塩酸塩



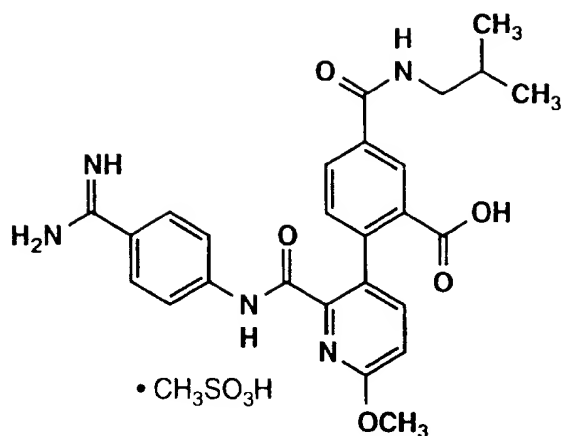
TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.85 (s, 1H), 9.26 (brs, 2H), 9.03 (brs, 2H),

- 5 8.61 (brt, J = 6.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H),
7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55
(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.67 (s,
3H), 0.91 (s, 9H)。

10 実施例 41 (17)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタン
スルホン酸塩

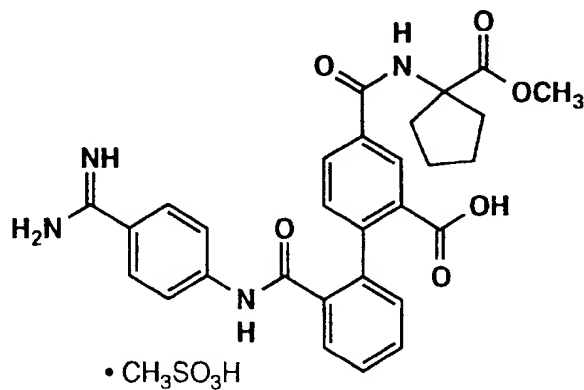


TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.5 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.21 (brs, 2H), 8.92 (brs, 2H), 8.70 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

10 実施例 4.1 (18)

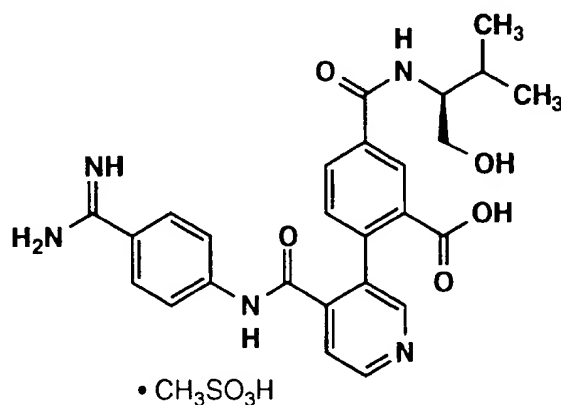
2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (1-メトキシカルボ
ニルシクロペンチルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンス
ルホン酸塩



TLC : Rf 0.21 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H),
 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 5H), 7.63-
 5 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.32 (s,
 3H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H)。

実施例 41 (19)

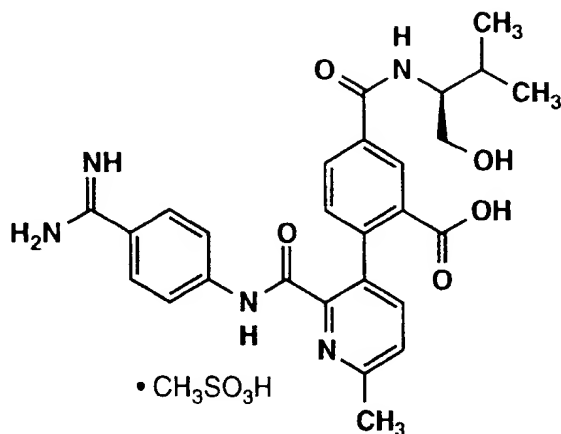
2 - [4 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ビリジル] - 5 -
 10 [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安
 息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.12 (クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.04 (s, 1H), 9.23 (brs, 2H), 8.99 (brs, 2H), 8.88 (d, J =
 5.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07
 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.73
 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.56-3.45 (m,
 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz,
 20 3H)。

実施例 4 1 (2 0)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カル
 バモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



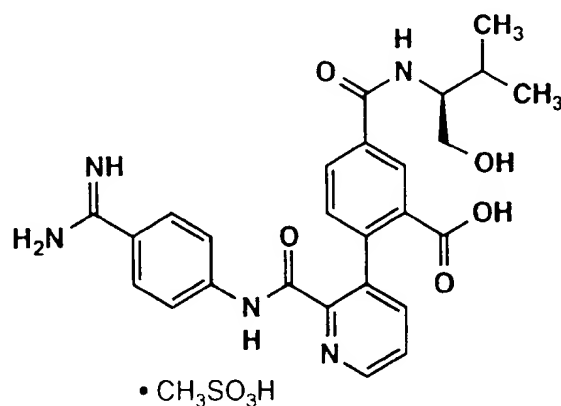
5

TLC : R_f 0.19 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.85 (s, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.97 (brs, 2H), 8.43 (d, J =
 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J =
 10 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz,
 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.67 (s, 3H),
 2.37 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 4 1 (2 1)

15 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安
 息香酸・メタンスルホン酸塩

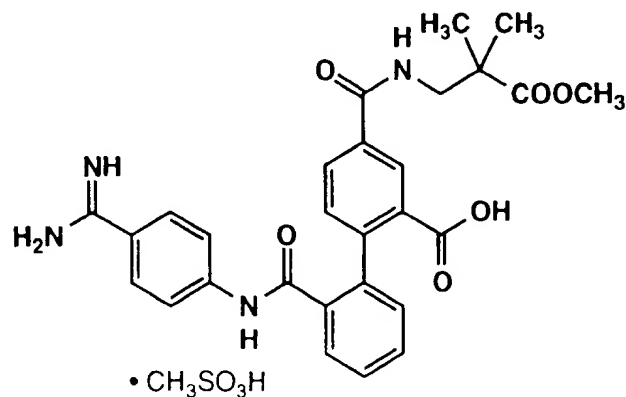


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.00 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.73 (dd, J =
 5 4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (br.d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, J
 = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80-7.65
 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.20 (br, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.60-3.50 (m,
 2H), 2.34 (s, 3H), 1.94 (like sextet, J = 7.0 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90
 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

実施例 4 1 (2 2)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(2 - メトキシカル
 ボニル - 2 , 2 - ジメチルエチル) カルバモイル] - 2 - ビフェニルカルボ
 ン酸・メタンスルホン酸塩

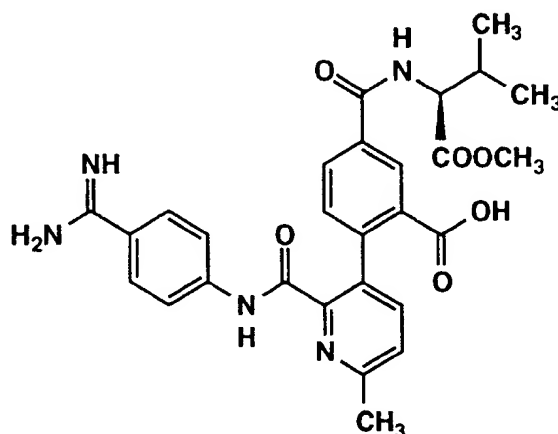


15

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.83 (br s, 2H),
 8.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H),
 5 7.72-7.68 (m, 5H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.2,
 1.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.13 (s, 6H)。

実施例 41 (23)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 10 ジル] - 5 - [(1 (S) - メトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) カ
 ルバモイル] 安息香酸



TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 15 NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.8
 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz,
 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H),
 3.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, J
 = 6.6 Hz, 3H)。

20

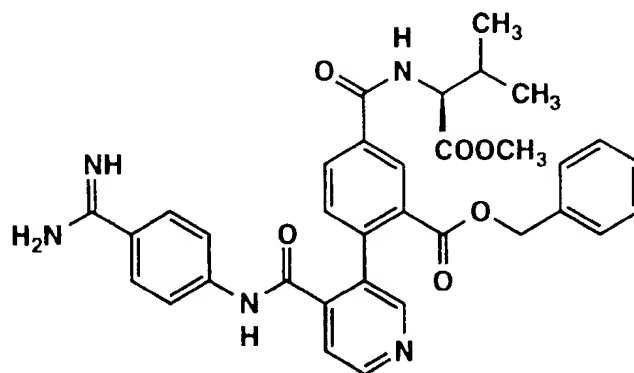
実施例 4 1 (2 4)

2 - [4 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -

[(1 (S) - メトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル]

安息香酸

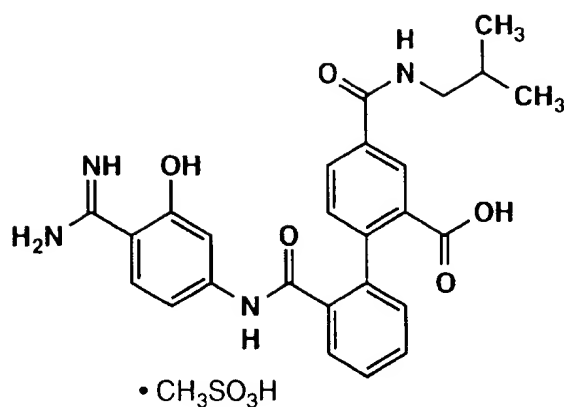
5

TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.33-2.16 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 4 1 (2 5)

15 2' - (4 - アミジノ - 3 - ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 4 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

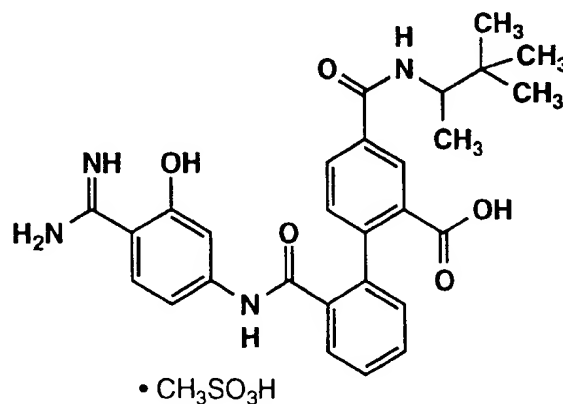


TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.15 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.66 (t, J = 6.0
 5 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H),
 7.68 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31
 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H),
 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

10 実施例 41 (26)

2' - (4-アミジノ-3-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 4 - (1,
 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・
 メタンスルホン酸塩

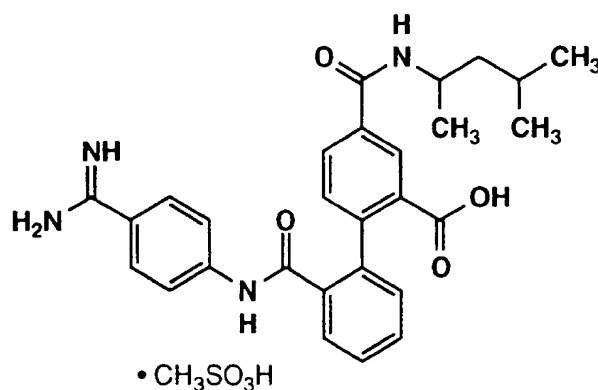


T L C : R f 0.68 (クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 0.3) ;

N M R (d₆-DMSO) : δ 11.14 (br.s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (s, 2H),
 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0
 5 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),
 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 4 1 (2 7)

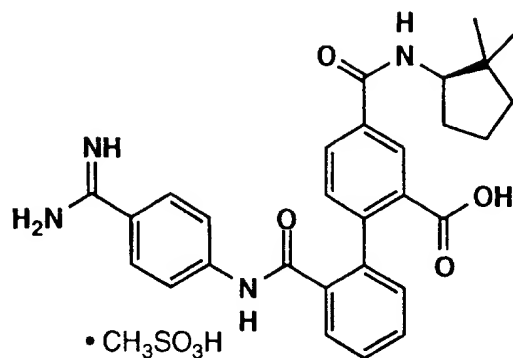
- 10 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1 , 3 - ジメチルブ
 チルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



- 15 T L C : R f 0.27 (クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 N M R (d₆-DMSO) : δ 12.84 (br, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.82 (s, 2H),
 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96, (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H),
 7.74 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.58 (dt, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dt,
 J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (m,
 20 1H), 2.35 (s, 3H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88
 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

実施例 4 1 (2 8)

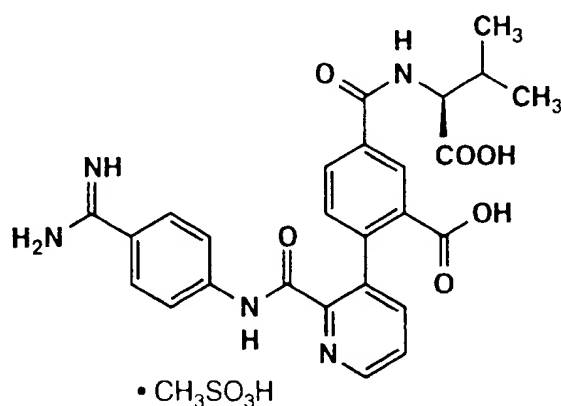
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチル-
1 (R) -シクロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メ
5 タンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.0 (br, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.83 (s,
10 2H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz,
1H), 7.72 (m, 5H), 7.55 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H),
7.31 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 8.7 Hz, 1H),
2.33 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.74-1.40 (m, 5H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)

15 実施例 4 1 (2 9)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 -
[(1 (S) -カルボキシ-2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・
メタンズルホン酸塩



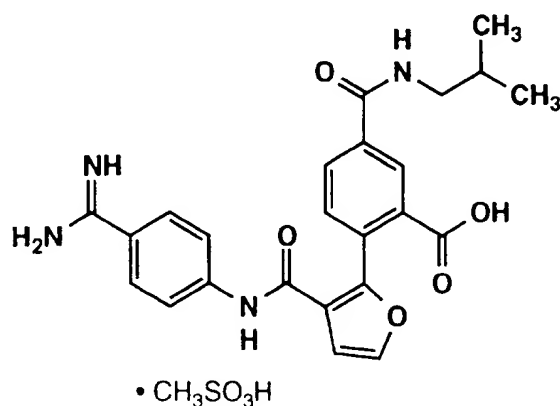
TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:0.5);

NMR (d₆-DMSO): δ 11.01 (s, 1H), 9.20 (br.s, 2H), 8.95 (br.s, 2H), 8.80-8.70

5 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.40-4.40 (br, 2H), 4.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (like sextet, $J = 7.4$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

10 实施例 4 1 (3 0)

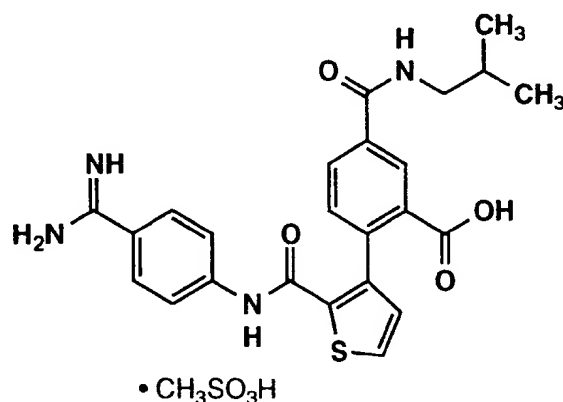
2-[3-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-2-フリル]-5-(2-メチルプロピルカルバモイル)安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0 (brs, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.20 (brs, 2H), 8.89 (brs,
 2H), 8.74 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz,
 5 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H),
 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.11 (brt, J = 6.5 Hz, 2H), 2.33
 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

実施例 41 (31)

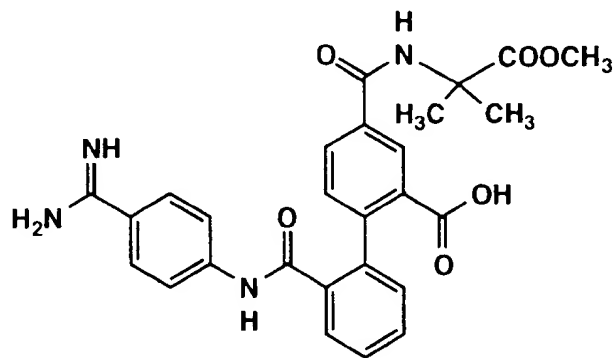
10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル] - 5 -
 (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



15 TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.9 (brs, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.18 (brs, 2H), 8.87 (brs,
 2H), 8.67 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz,
 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H),
 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.09 (brt, J = 6.5 Hz, 2H), 2.32
 20 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

実施例 4.1 (3.2)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1-メトキシカル
ボニル-1-メチルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸



5

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.82 (brs, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.15 (s, 2H),

8.84 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H),

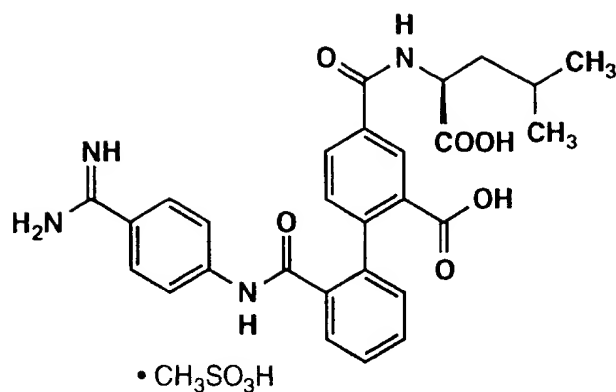
10 7.74 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.53

(dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H),

3.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

実施例 4.1 (3.3)

15 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1 (S) -カルボキ
シー-3-メチルブチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタン
スルホン酸塩

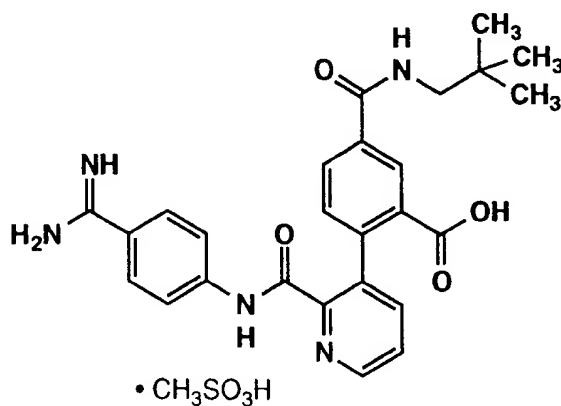


TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.79 (br, 2H), 10.54 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.70, (m, 5H), 7.63 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

10 実施例 41 (34)

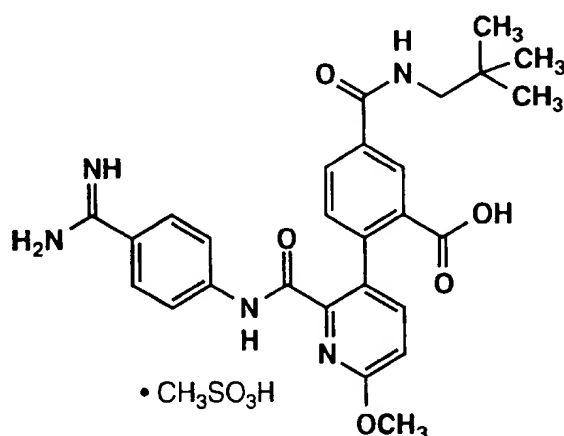
2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
(2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.00 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 8.73 (dd, J =
 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.61 (br. t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J
 = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.80-7.65
 5 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90-3.70 (br, 1H), 3.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H),
 2.34 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

実施例 41 (35)

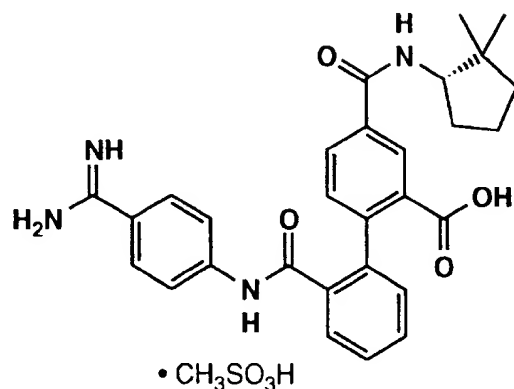
2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 10 リジル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタ
 ンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.9-12.5 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 8.90
 (brs, 2H), 8.59 (brt, J = 6.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0,
 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz,
 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.13 (brd, J
 = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 4 1 (3 6)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2 - ジメチル - 1 (S) - シクロペンチルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

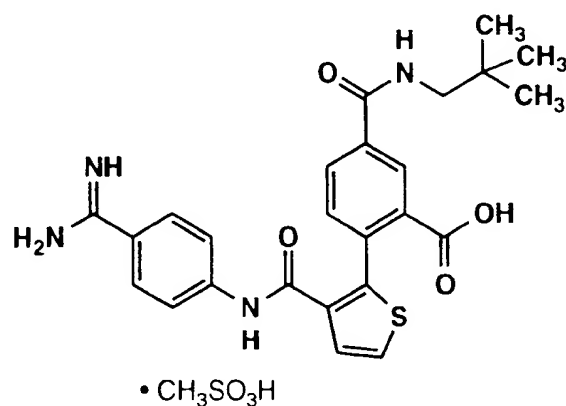


5

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.6 (br, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

15 実施例 4 1 (3 7)

2 - [3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



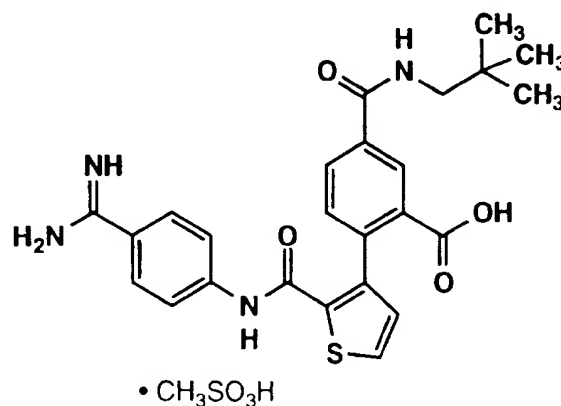
TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.6 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.82 (s,

- 5 2H), 8.59 (br.t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10 実施例 41 (38)

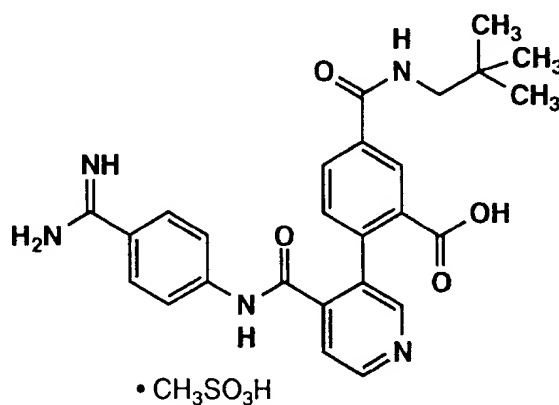
2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル] - 5 -
(2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.4 (br, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.84 (s, 2H), 8.57 (br.t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

実施例 41 (39)

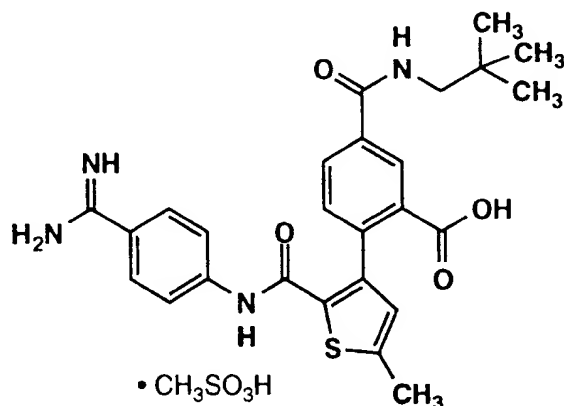
10 2 - [4 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



15 TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.96 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 4 1 (4 0)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 3 - チエ
 ニル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタン
 スルホン酸塩



5

TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

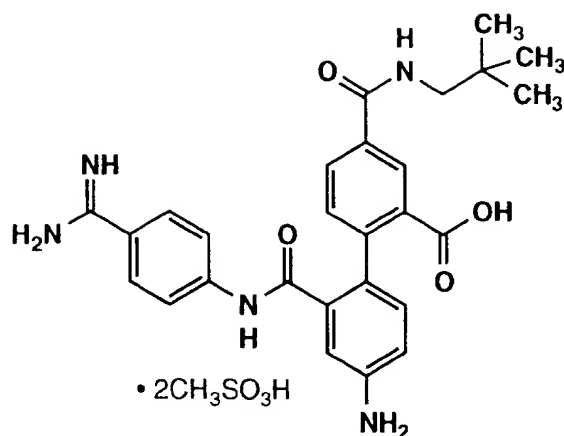
NMR (d₆-DMSO) : δ 12.87 (br, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.80 (s, 2H),
 8.56 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H),
 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85
 (s, 1H), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10

実施例 4 1 (4 1)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - アミノ - 4 - (2 ,
 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・2メタ
 ンスルホン酸塩

15

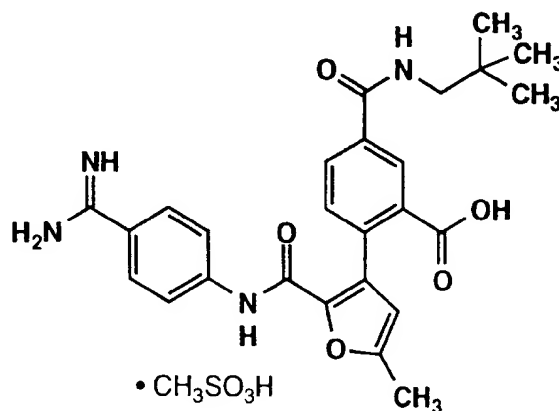


TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.49 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 8.50 (br.t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 3.10 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 0.89 (s, 9H)。

実施例 41 (42)

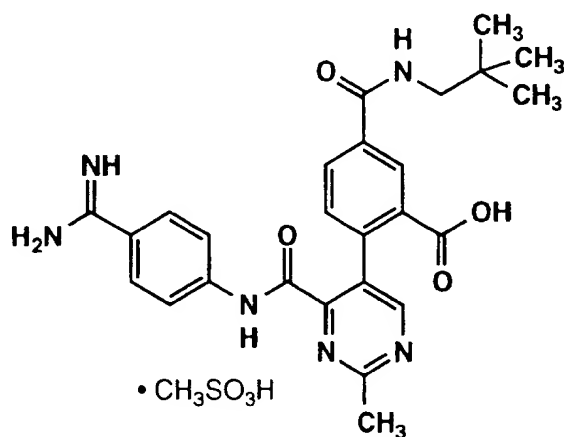
- 10 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 3 - フリル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.4 (br, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.87 (s,
 2H), 8.57 (br.t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz,
 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 5 6.43 (s, 1H), 3.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 4 1 (4 3)

2 - [4 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン
 5 - イル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・
 10 メタンスルホン酸塩

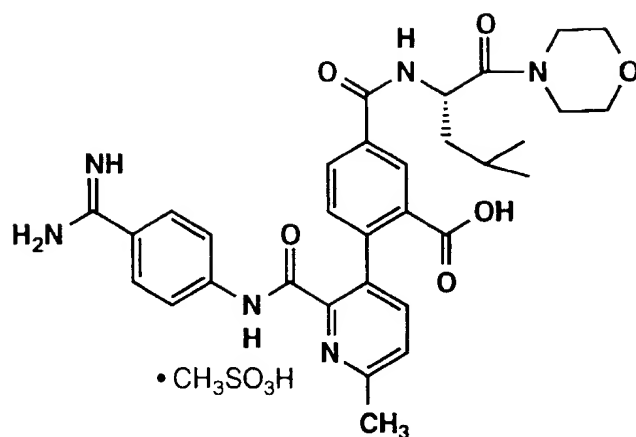


TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.02 (s, 1H), 9.20 (brs, 2H), 8.85 (brs, 2H), 8.73 (s,
 15 1H), 8.62 (brt, J = 6.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz,
 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
 3.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 4 1 (4 4)

20 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - (1 (S) - モルホリノカルボニル - 3 - メチルブチルカルバ

モイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

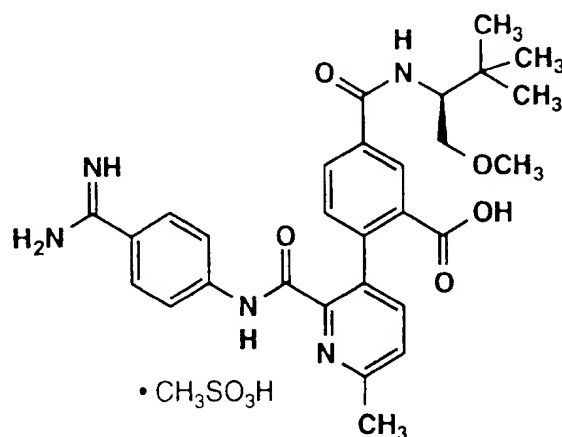


TLC: R_f 0.78 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

- 5 NMR (d₆-DMSO): δ 10.84 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.46 (br, 1H), 3.7-3.4 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H),
- 10 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 41 (45)

- 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メチル-3-ピリ
 ジル] -5- (1 (S) -メトキシメチル-2, 2-ジメチルプロピルカル
 15 バモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

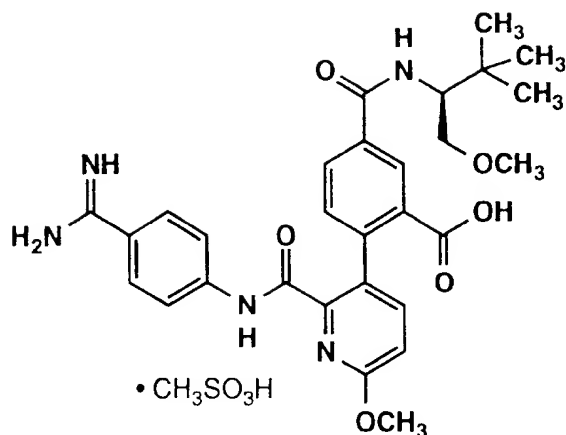


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.8 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.84 (br s, 2H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

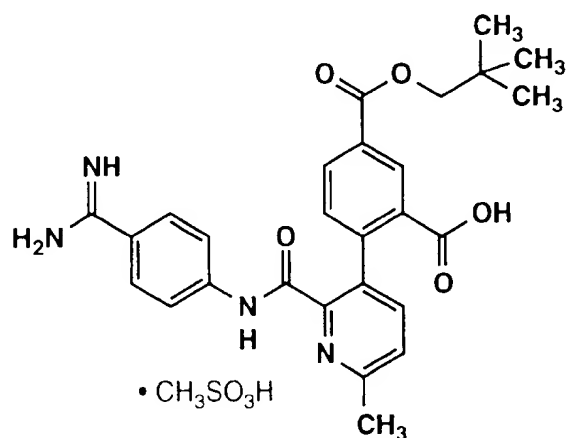
10 実施例 41 (46)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (1 (S) - メトキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



5 = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

2-[2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-6-メチル-3-ピリ
ジル]-5-(2, 2-ジメチルプロピルオキシカルボニル)安息香酸・メ
タンスルホン酸塩

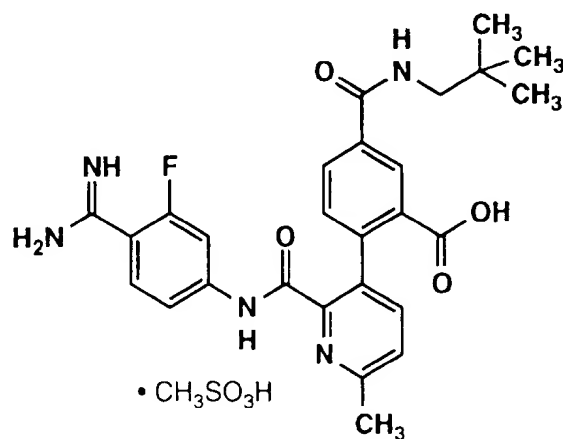


TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.86 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.62 (brs, 2H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17, (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)。

実施例 41 (48)

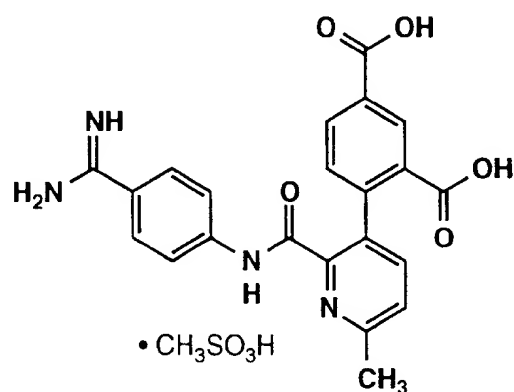
- 10 2 - [2 - (4 - アミジノ - 3 - フルオロフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



- TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.0 (s, 1H), 9.30 (br s, 2H), 9.17 (br s, 2Hx3/5), 9.10
 (br s, 2Hx2/5), 8.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8,
 5 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 14, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.65-
 7.60 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1
 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3Hx3/5), 2.33 (s, 3Hx2/5),
 0.91 (s, 9H)。

10 実施例 41 (49)

4 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] イソフタル酸・メタンスルホン酸塩

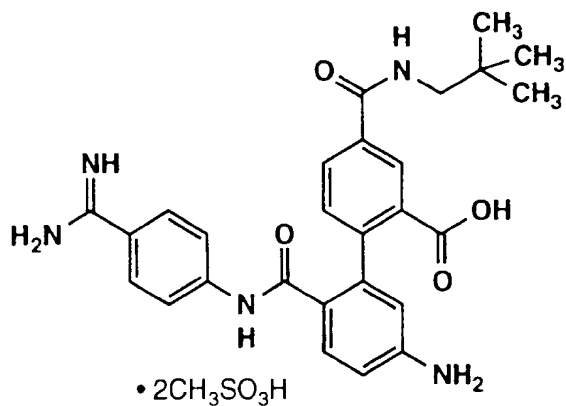


- 15 TLC : Rf 0.3 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.83 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.48 (d, J =
 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J =
 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz,
 1H), 2.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

20

実施例 41 (50)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - アミノ - 4 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・2メタンスルホン酸塩



5

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

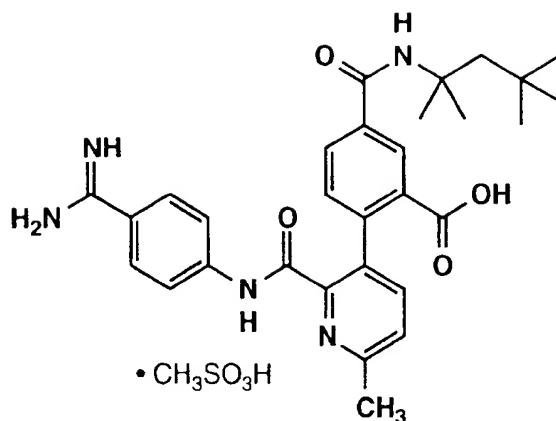
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.51 (br. t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64

10 (s, 1H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 0.89 (s, 9H)。

実施例 41 (51)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル - 3-ピリジル] - 5 - (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル) 安息香

15 酸・メタンスルホン酸塩

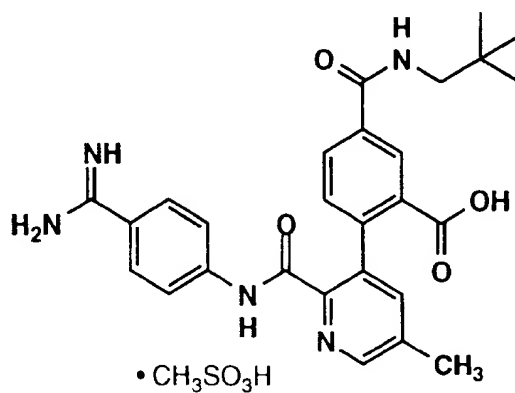


TLC: R_f 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.84 (s, 1H), 9.21 (brs, 2H), 8.94 (brs, 2H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.98 (s, 9H).

10 実施例 41 (52)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-ピリジル]-5-(2,2-ジメチルプロピルカルバモイル)安息香酸・メタンスルホン酸塩

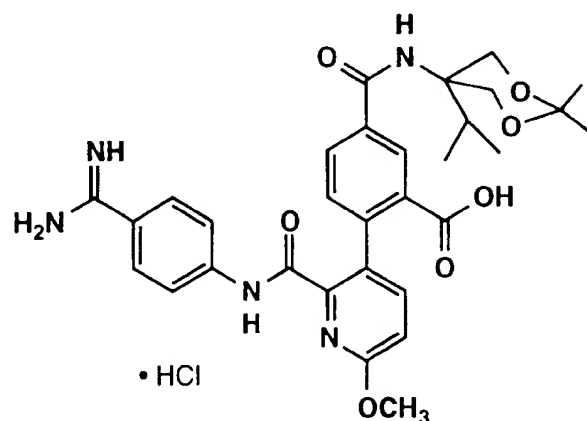


TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.93 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 8.60 (br. t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

実施例 41 (53)

- 10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [[5 - (1 - メチルエチル) - 2, 2 - ジメチルジオキサン - 5 - イル] カルバモイル] 安息香酸・塩酸塩

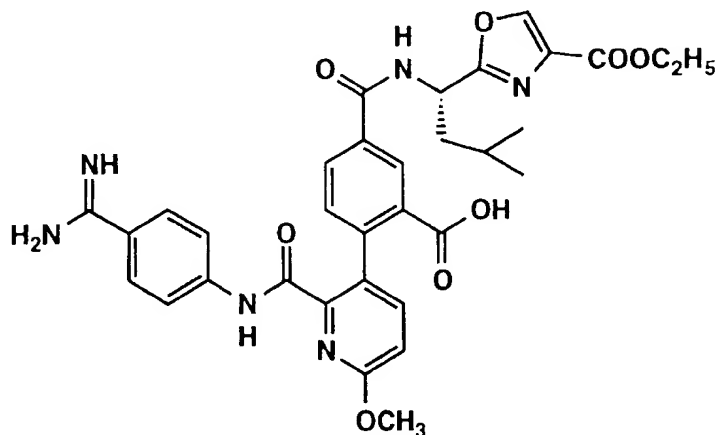


- 15 TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.8-12.5 (br, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (d, J = 11.7
 20 Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

実施例 4 1 (5 4)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [1 (S) - (4 - エトキシカルボニルオキサゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸

5



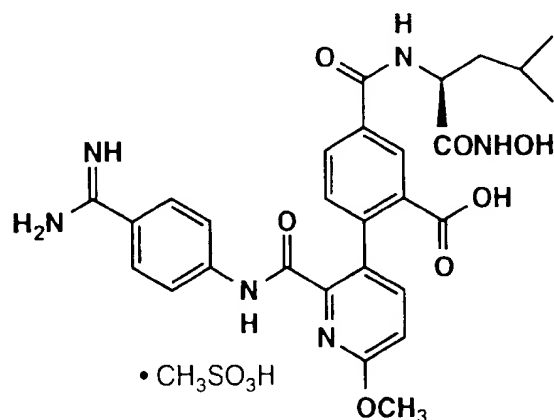
T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;

N M R (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.8

10 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.07-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

15 実施例 4 1 (5 5)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - N - ヒドロキシカルバモイル) - 3 - メチルブチルカルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



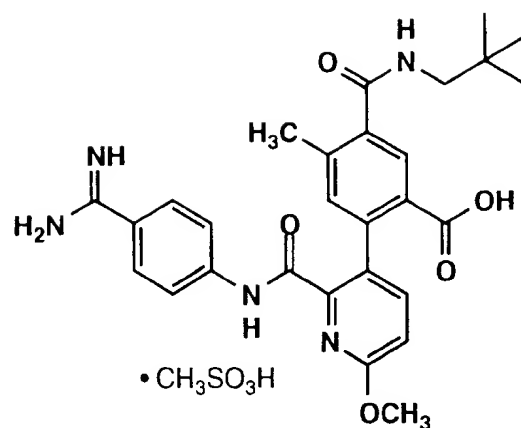
TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.77 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.86 (s, 2H),
 5 8.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H),
 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30
 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.35 (s,
 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3
 Hz, 3H)。

10

実施例 41 (56)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 4 - メチル安
 息香酸・メタンスルホン酸塩

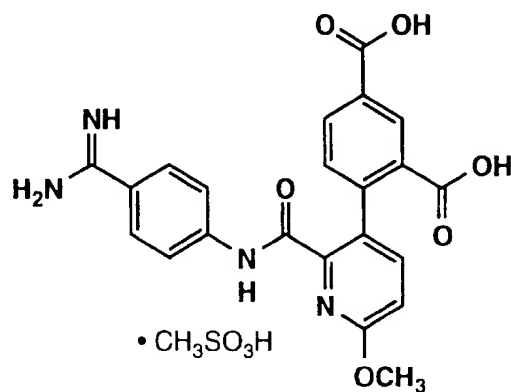


TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.59 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.45 (br. t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 0.94 (s, 9H)。

実施例 41 (57)

10 4- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] イソフタル酸・メタンスルホン酸塩



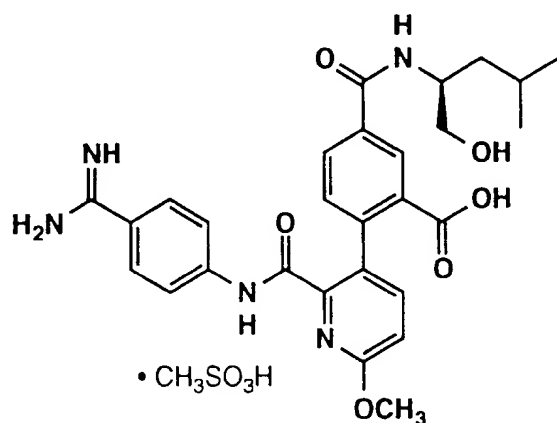
TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=3:1:1);

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.61 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.75 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

5

実施例 41 (58)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ビリジル] - 5 - (1 (S) - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチルカルバモイル) - 4 - メチル安息香酸・メタンスルホン酸塩



10

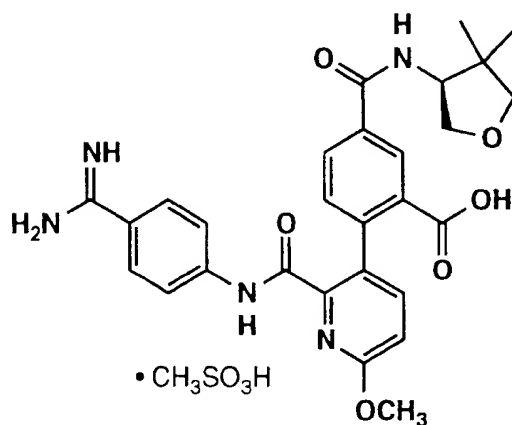
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.9-12.5 (broad, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 8.86 (brs, 2H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.47-3.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.55-1.30 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

20 実施例 41 (59)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ビ

リジル] - 5 - [(4 , 4 - ジメチルオキシラン - 3 (S) - イル) カルバ
モイル] - 4 - メチル安息香酸・メタンスルホン酸塩



5

T L C : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;

N M R (d₆-DMSO) : δ 12.9-12.6 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.18 (brs, 2H),

8.84 (brs, 2H), 8.55 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J =

8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J =

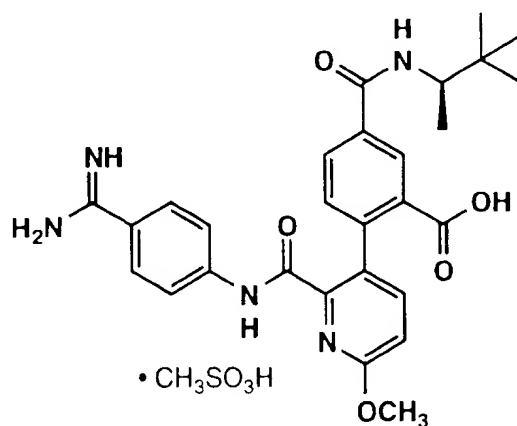
10 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H),

4.09 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J =

5.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

実施例 4 1 (6 0)

15 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - (1 (R) , 2 , 2 - トリメチルプロピルカルバモイル) 安
息香酸・メタンスルホン酸塩



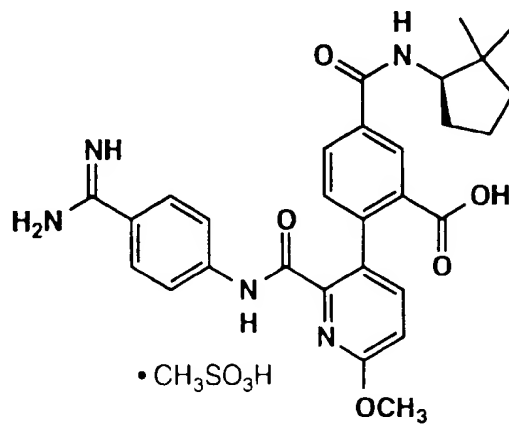
TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 12.9-12.5 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.20 (brs, 2H),

5 8.90 (brs, 2H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10 実施例 41 (61)

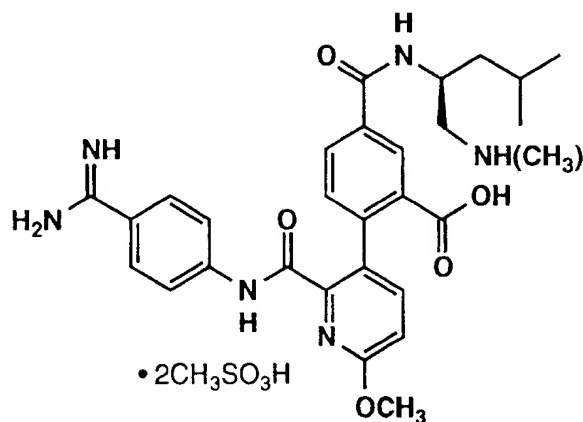
2-[2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(R)-2,2-ジメチルシクロペンチル)カルバモイル]安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.9-12.5 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.20 (brs, 2H),
 8.89 (brs, 2H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J =
 5 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J =
 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H),
 4.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.83-1.42 (m, 5H), 1.00 (s, 3H),
 0.90 (s, 3H)。

10 実施例 4 1 (6 2)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - [(1 (S) - メチルアミノメチル - 3 - メチルブチル) カ
 ルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩



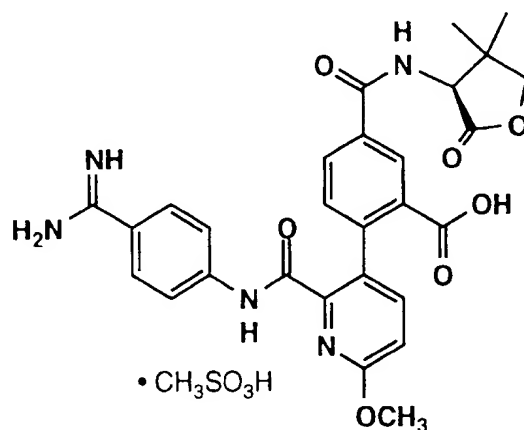
15

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.75 (br, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.91 (s, 2H),
 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.60-8.40 (br, 2H), 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, J
 = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J =
 20 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.12
 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.60 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.71-1.52 (m,

2H), 1.33 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 4 1 (6 3)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
5 リジル] - 5 - [(4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソオキソラン - 3 (S) -
イル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

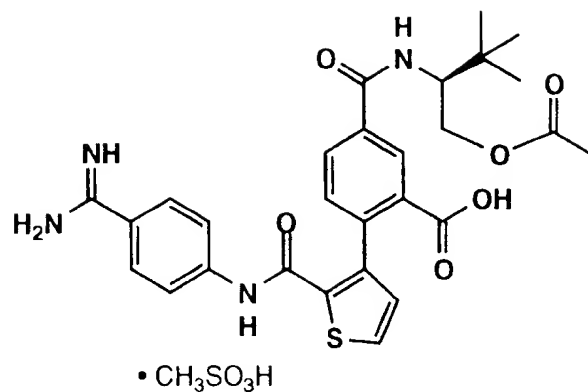


T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;

10 N M R (d₆-DMSO) : δ 12.9-12.6 (broad, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H),
9.05 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 8.86 (brs, 2H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J =
8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J =
8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.0 Hz,
1H), 4.16(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H),
15 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

実施例 4 1 (6 4)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル] - 5 -
[(1 (S) - アセチルオキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバ
20 モイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



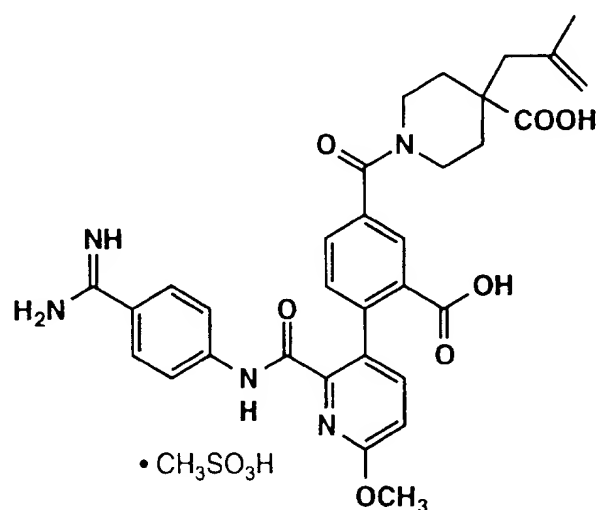
TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.8-12.0 (br, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.86 (s,

- 5 2H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (like s, 4H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

10 実施例 4 1 (6 5)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [[4 - カルボキシ - 4 - (2 - メチル - 2 - プロペニル)
ピペリジル] カルボニル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

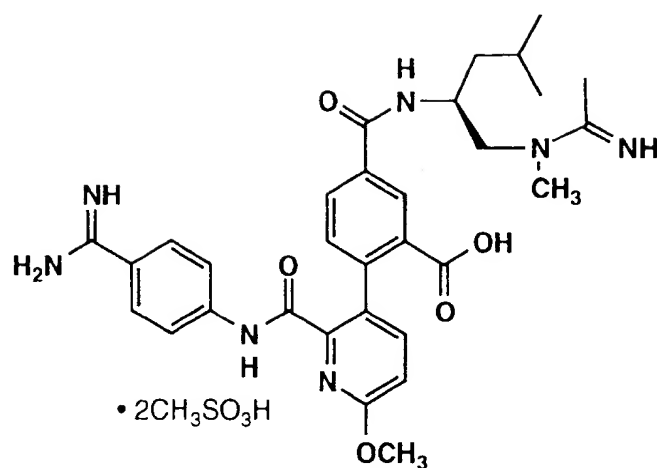
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.85 (br s, 2H), 7.91-7.88

5 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.30-4.10 (m, 2Hx1/2, each of isomers), 4.09 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 2Hx1/2, each of isomers), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H)。

10

実施例 41 (66)

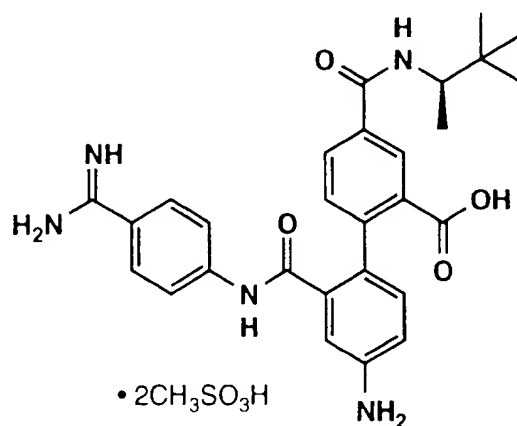
2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [1 (S) - [N - メチル - N - (1 - イミノエチル) アミノメチル] - 3 - メチルブチル] 安息香酸・2 メタンスルホン酸塩



NMR (D₂O): δ 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.62 and 3.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.21 and 3.14 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.25 and 2.18 (s, 3H), 1.76-1.54 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 6H).

10 实施例 4 1 (6 7)

2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - アミノ - 4 - (1 (R),
2, 2 - トリメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・
2 メタンスルホン酸塩

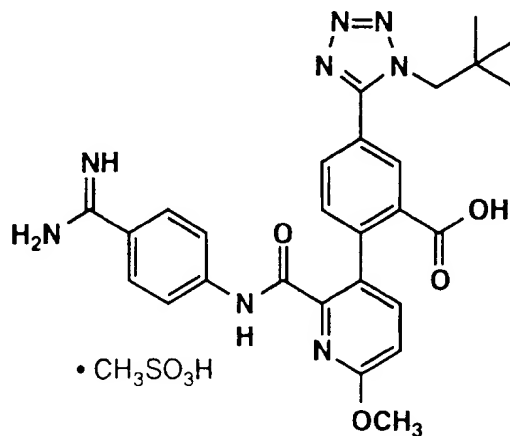


TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) ;

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10.55 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (br. d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)。

実施例 41 (68)

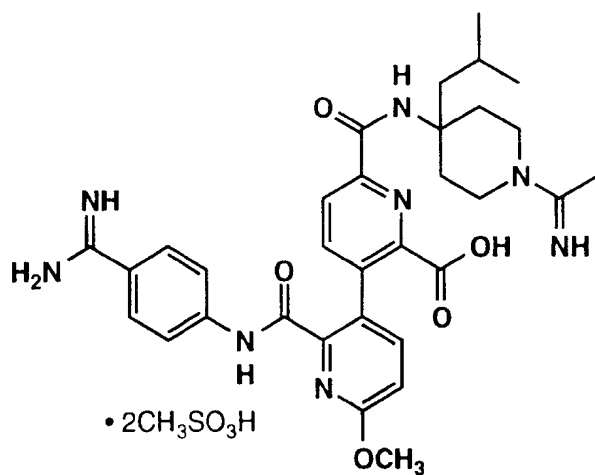
10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) テトラゾール - 5 - イル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.3 (br, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.88 (s,
 2H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz,
 5 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.80 (s, 9H)。

実施例 41 (6.9)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 10 リジル] - 5 - [[1 - (1 - イミノエチル) - 4 - (2 - メチルプロピル)
 ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩

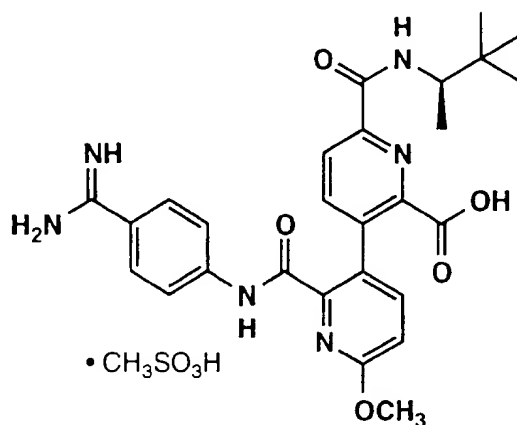


15 TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.20 (br s, 2H), 9.08 (br s, 1H), 8.89 (br s,
 2H), 8.53 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.8
 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz,
 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.93-3.76 (m,
 20 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.61-2.44 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.74-1.49

(m, 5H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 4 1 (70)

3 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
5 リジル] - 6 - [(1 (R), 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル]
- 2 - ピリジンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



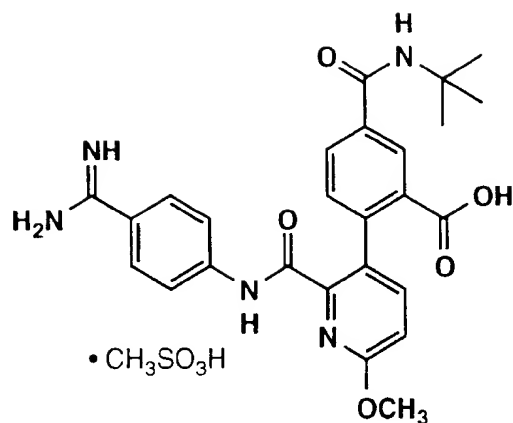
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

10 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.95 (br.s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (dq, J = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

15

実施例 4 1 (71)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - (t - ブチルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩

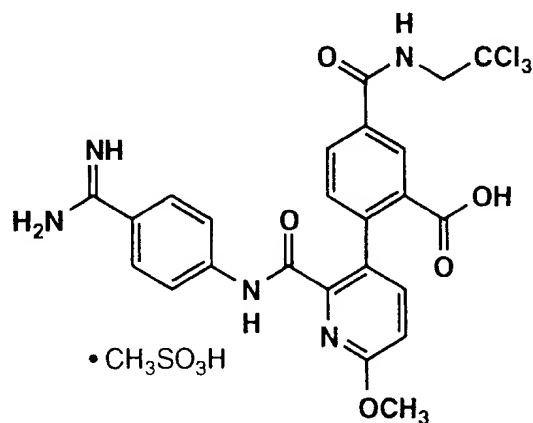


TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.60 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

実施例 41 (72)

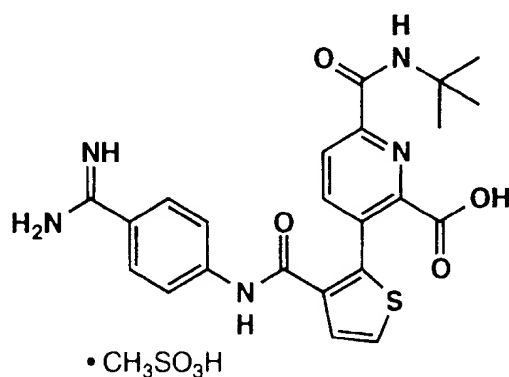
10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.81 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H),
 9.20 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H),
 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35
 5 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s,
 3H), 2.31 (s, 3H)。

実施例 4 1 (7 3)

2 - [3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 6 -
 10 (t - ブチルカルバモイル) - 2 - ピリジンカルボン酸・メタンスルホン酸
 塩

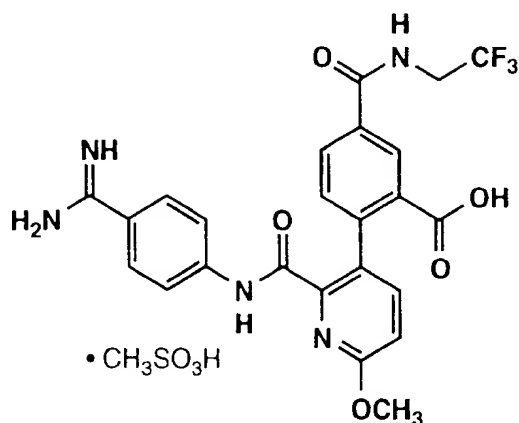


15 TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.05 (br.s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.82 (s,
 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J =
 9.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 5.4
 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

20

実施例 4 1 (7 4)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) -- 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



5

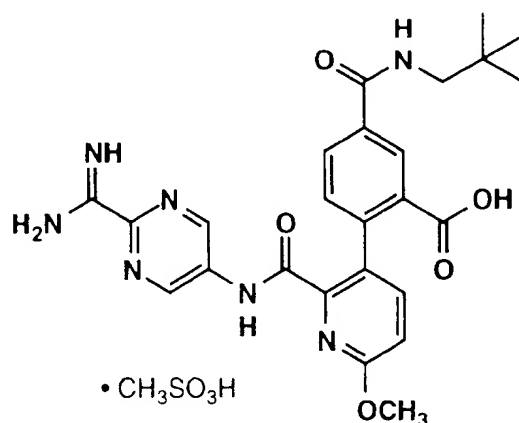
TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.79 (brs, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.34 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.81 (s, 2H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

10

実施例 4 1 (7 5)

2 - [2 - [(2 - アミノピリミジン - 5 - イル) カルバモイル] - 6 -
15 メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル)
安息香酸・メタンスルホン酸塩

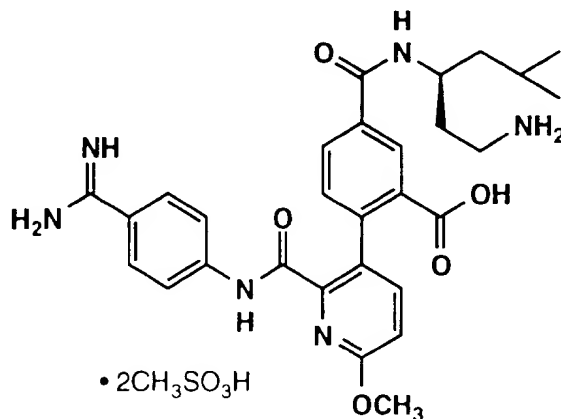


TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 13.0-12.6 (br, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.59 (s, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.29 (s, 2H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 41 (76)

10 2-[2-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[[1(S)-(2-アミノエチル)-3-メチルブチル]カルバモイル]安息香酸・2メタンスルホン酸塩

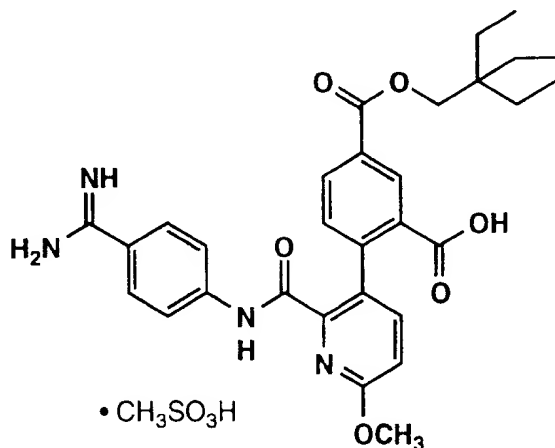


T L C : R f 0.17 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 12.80 (br.s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (br.s, 3H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.83-1.60 (m, 4H), 1.27 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

実施例 4 1 (7 7)

- 10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 , 2 - ジエチルブチルオキシ) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

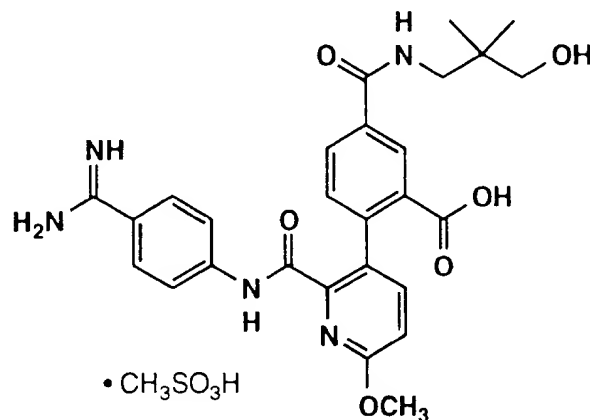


- 15 T L C : R f 0.80 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 12.86 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (q, J = 7.5 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 9H)。

実施例 4 1 (7 8)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(2 , 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシプロピル) カルバモ
5 イル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

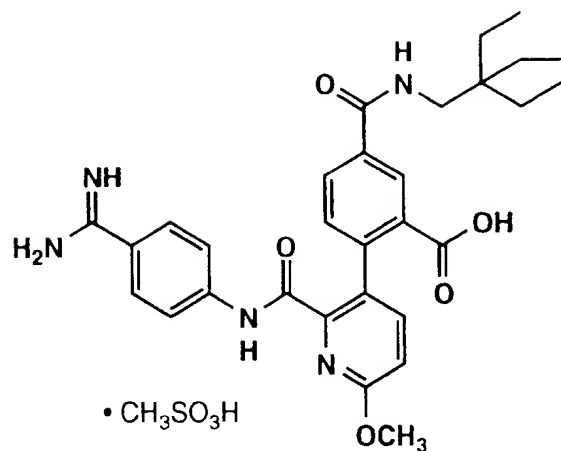


T L C : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;

N M R (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s , 1H) , 9.19 (br s , 2H) , 8.82 (br s , 2H) , 8.62 (t , J =
10 5.8 Hz , 1H) , 8.40 (d , J = 1.8 Hz , 1H) , 8.02 (dd , J = 8.2 , 1.8 Hz , 1H) , 7.90 (d , J =
9.2 Hz , 2H) , 7.78 (d , J = 9.2 H z , 2H) , 7.66 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 7.31 (d , J = 8.2
Hz , 1H) , 7.13 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 4.10 (s , 3H) , 3.19 (d , J = 6.2 Hz , 2H) , 3.15 (s ,
2H) , 2.31 (s , 3H) , 0.85 (s , 6H) 。

15 実施例 4 1 (7 9)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(2 , 2 - ジエチルプロチル) カルバモイル] 安息香酸・メ
タンスルホン酸塩

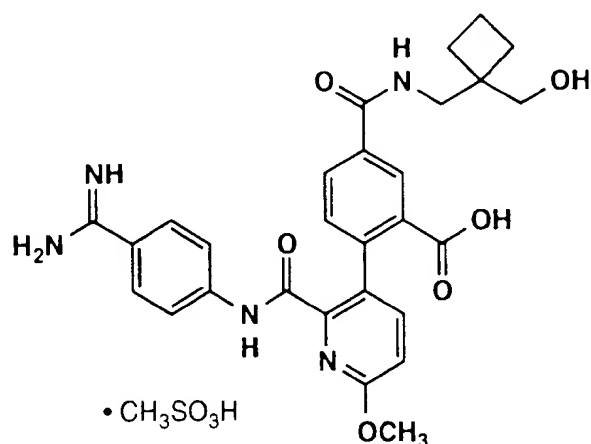


TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.62 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.24 (q, J = 7.5 Hz, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 9H)。

10 実施例 41 (80)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [((1 - ヒドロキシメチル) シクロブチルメチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

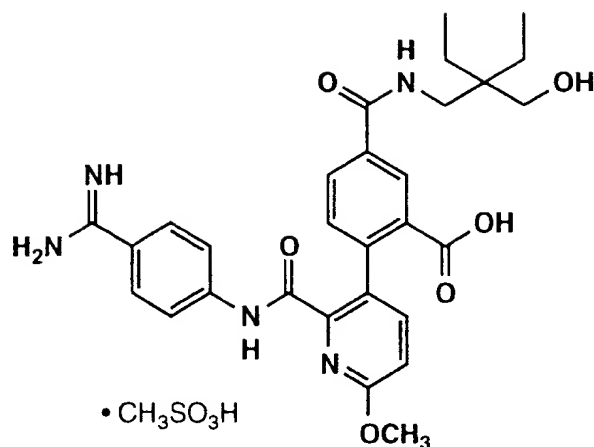


TLC: R_f 0.16 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.6 (s, 1H), 9.17 (br s, 2H), 8.77 (br s, 2H), 8.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 6H)。

10 実施例 41 (81)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(2-エチル-2-ヒドロキシメチルブチル)カルバモイル]安息香酸・メタンスルホン酸塩

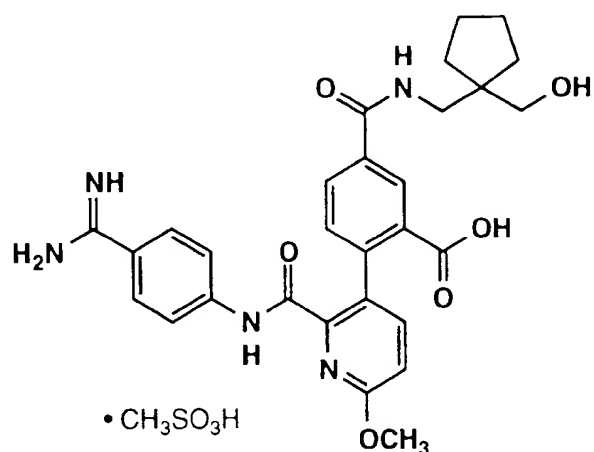


TLC: R_f 0.24 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.6 (s, 1H), 9.18 (br s, 2H), 8.80 (br s, 2H), 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (septet, J = 6.6 Hz, 4H), 0.81 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。

10 実施例 4.1 (8.2)

2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1-ヒドロキシメチル) シクロペンチルメチル] カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



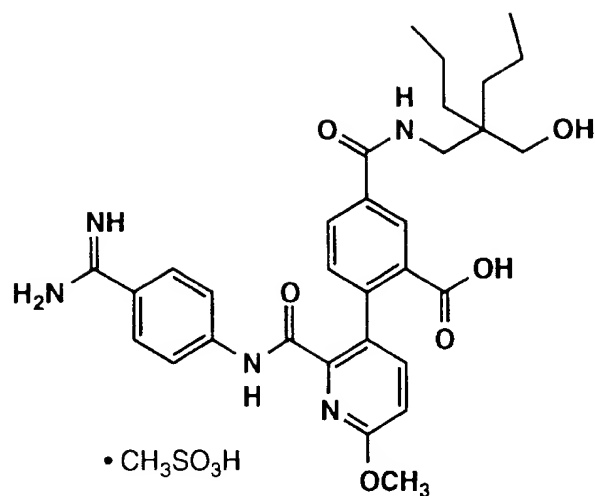
TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.84 (br s, 2H),

- 5 8.67 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H),
7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31
(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.36-3.22 (m, 4H),
2.30 (s, 3H), 1.57-1.38 (m, 8H)。

10 実施例 41 (83)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(2 - プロピル - 2 - ヒドロキシメチルペンチル) カルバ
モイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

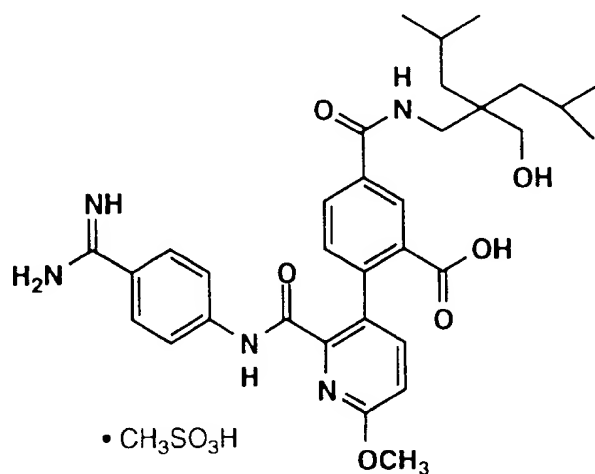


TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 12.8-12.3 (brd, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.18-1.02 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。

10 実施例 41 (84)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 - (2 - メチルプロピル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルペンチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



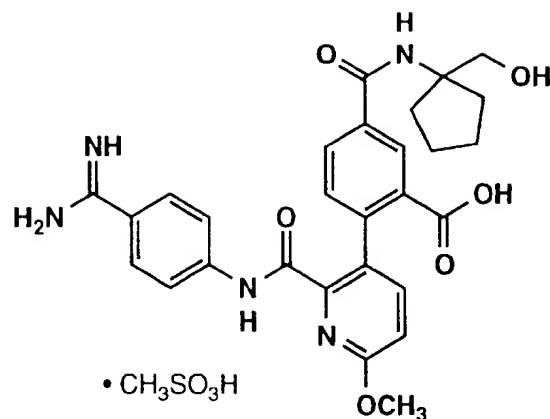
TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.74 (br, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.19 (s, 2H),

5 8.12 (s, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (br, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

10 実施例 41 (85)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピ
リジル]-5-[(1-ヒドロキシメチルシクロペンチル)カルバモイル]
安息香酸・メタンスルホン酸塩



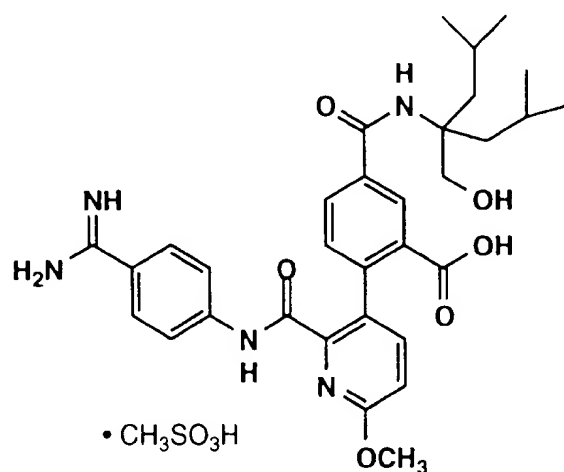
TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.61 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.36

5 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 2H)。

10 実施例 41 (86)

2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1- (2-メチルプロピル) -1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.59 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.77 (s, 2H), 8.28

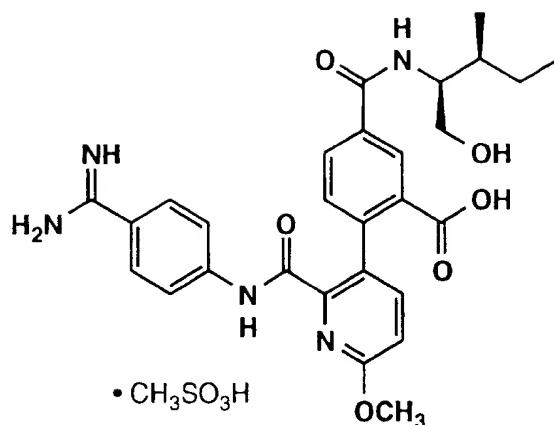
5 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz,
1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.87 (dd, J
= 13.8, 5.7 Hz, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.59 (dd, J = 13.8, 5.1 Hz, 2H), 0.89 (d, J
= 6.6 Hz, 6H), 0.88 (dd, J = 6.3 Hz, 6H)。

10

実施例 41 (87)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(1 (S) - (ヒドロキシメチル) - 2 (S) - メチルプ
チル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

15



TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 12.8-12.3 (brd, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.18 (s,

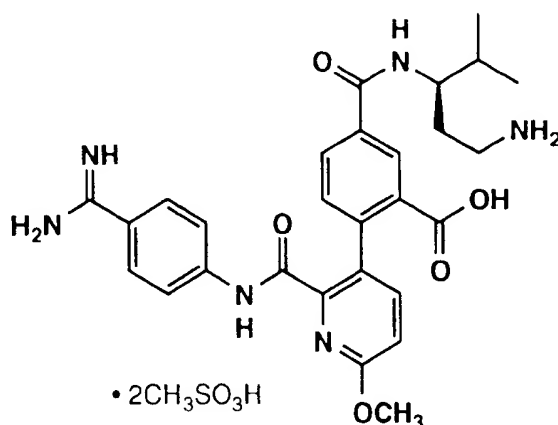
5 2H), 8.82 (s, 2H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

実施例 41 (88)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - イソプロピル - 3 - アミノプロピル) カルバモイル] 安息香酸・2 メタンスルホン酸塩

15

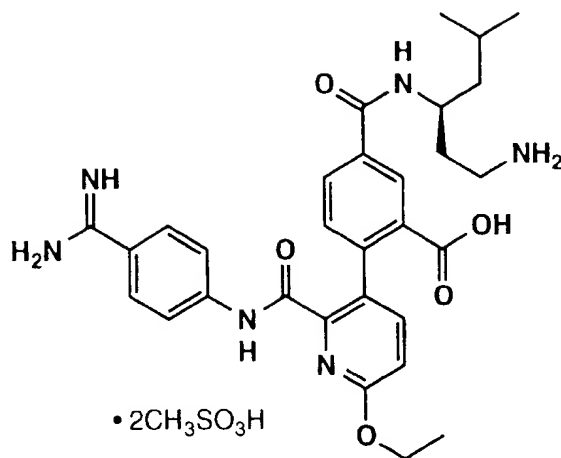


TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 3 : 1) ;

NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 12.8-12.3 (brd, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (brd, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 19.8, 6.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.33(s, 6H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

実施例 41 (89)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - (2 - アミノエチル) - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩

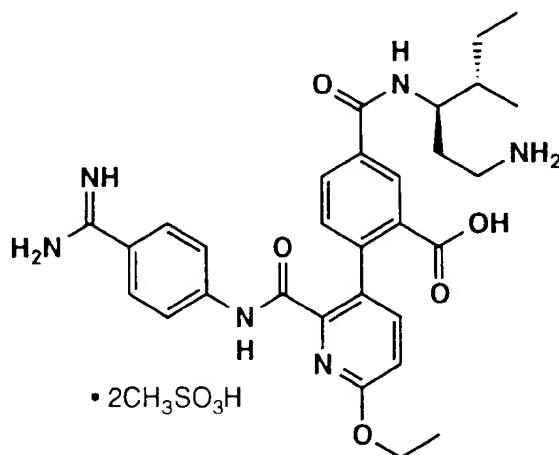


TLC : R_f 0.65 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 13.0-12.5 (broad, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.20
 5 (brs, 2H), 8.91 (brs, 2H), 8.51 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03
 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82-
 7.68 (broad, 3H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J =
 8.4 Hz, 1H), 4.56 (brq, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21-4.28 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H),
 2.33 (s, 6H), 1.88-1.57 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.22 (m, 1H), 0.91
 10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 41 (90)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - [(1 (S) - (2 - アミノエチル) - 2 (S) - メチルブ
 15 チル) カルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.64 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

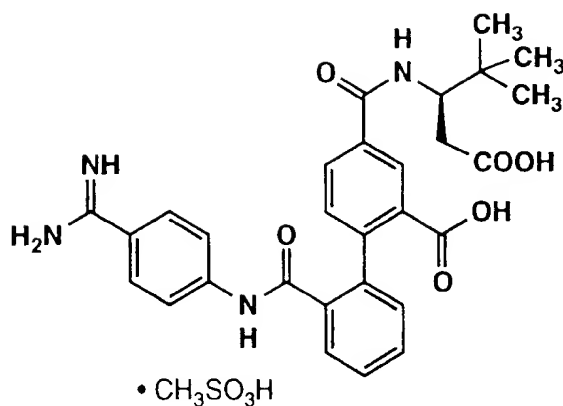
NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 13.0-12.5 (broad, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.20
 5 (brs, 2H), 8.91 (brs, 2H), 8.48 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H),
 8.04 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H),
 7.82-7.68 (broad, 3H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d,
 J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (brq, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H),
 2.33 (s, 6H), 1.95-1.58 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24-1.08 (m, 1H), 0.91
 10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 42 (1) ~ 42 (7)

実施例 41 (5)、41 (18)、41 (22)、41 (23)、41 (2
 4)、41 (32) または 41 (54) で製造した化合物を用いて、参考例
 15 8 または実施例 11 と同様の操作をして、以下の化合物を得た。

実施例 42 (1)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S) - カルボ
 キシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] - 2 - ビフェニル
 20 カルボン酸・メタンスルホン酸塩

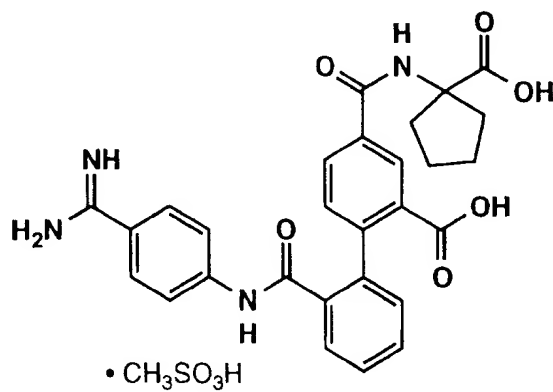


TLC : R_f 0.41 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.6 (1H, s), 9.15 (2H, br s), 8.80 (2H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.73-7.68 (5H, m), 7.60-7.48 (2H, m), 7.33-7.25 (2H, m), 4.29 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.60-2.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 0.89 (9H, s)。

実施例 4.2 (2)

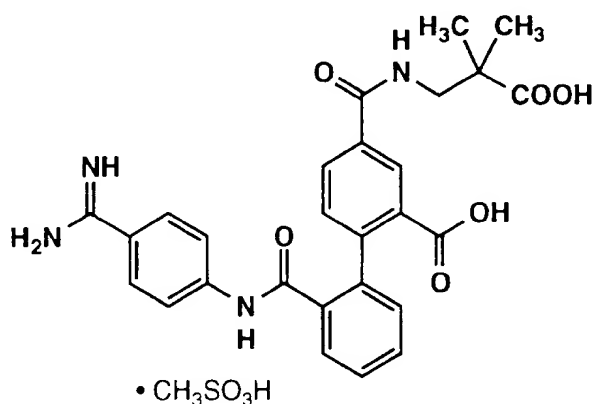
- 10 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (1 - カルボキシシクロペンチルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5 (s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.83 (br s, 2H), 8.72 (s, 1H),
 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 5H), 7.60-
 7.50 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.00
 5 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H)。

実施例 4 2 (3)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(2-カルボキシー
 2, 2-ジメチルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・メ
 10 タンスルホン酸塩

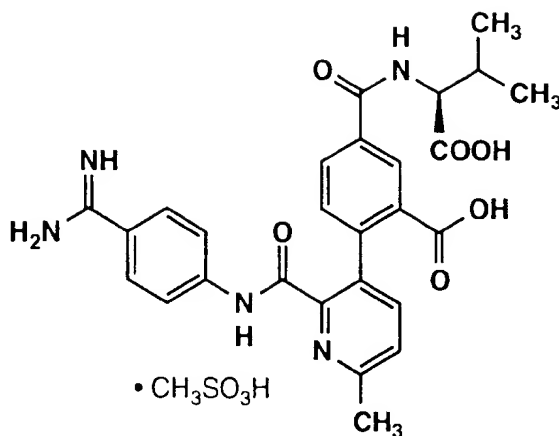


TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.5 (s, 1H), 9.16 (br s, 2H), 8.87 (br s, 2H), 8.53 (t, J =
 15 5.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m,
 5H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.43 (d, J =
 5.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)。

実施例 4 2 (4)

20 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリ
 ジル] - 5 - [(1 (S) -カルボキシー-2-メチルプロピル) カルバモイ

ル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



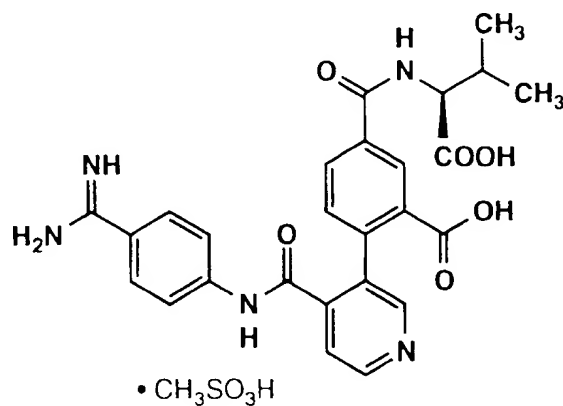
TLC : Rf 0.79 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

- 5 NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 13.0-12.4 (broad, 2H), 10.84 (s, 1H), 9.17 (brs, 2H), 8.90 (brs, 2H), 8.72 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.07 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (brd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (brd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.33 (brt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.67 (brs, 3H), 2.36 (brs, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 0.98 (brs, 6H)。

10

実施例 42 (5)

2 - [4 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
[(1 (S) - カルボキシー - 2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・
メタンスルホン酸塩

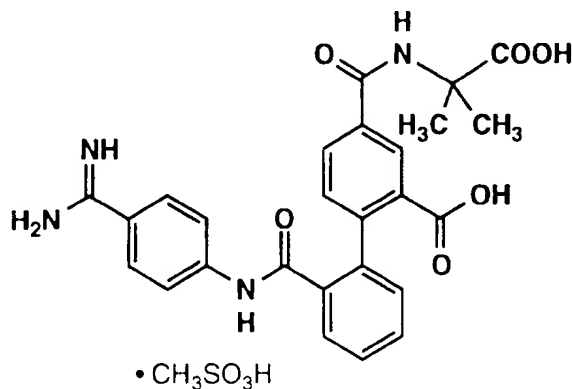


TLC : R f 0.69 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 13.2-12.4 (broad, 2H), 10.86 (brs, 1H), 9.16 (brs, 2H),
 5 8.87 (brs, 2H), 8.80-8.68 (m, 2H), 8.52 (brs, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.05 (brd, J =
 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.70 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (brd, J = 7.5 Hz, 1H),
 4.29 (brt, J = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (brs, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 0.97 (brs, 6H)。

実施例 4 2 (6)

- 10 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1-カルボキシ-
 1-メチルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンス
 ルホン酸塩

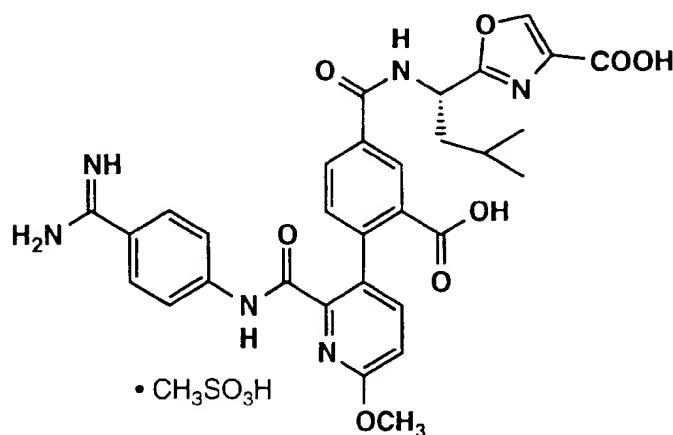


- 15 TLC : R f 0.51 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.50 (br, 2H), 10.55 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97, (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 4H), 7.70 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

実施例 4 2 (7)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ビリジル] - 5 - [1 (S) - (4 - カルボキシオキサゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.09 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.2-12.6 (broad, 2H), 10.61 (s, 1H), 9.25 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 9.18 (brs, 2H), 8.86 (brs, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.05-1.62 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

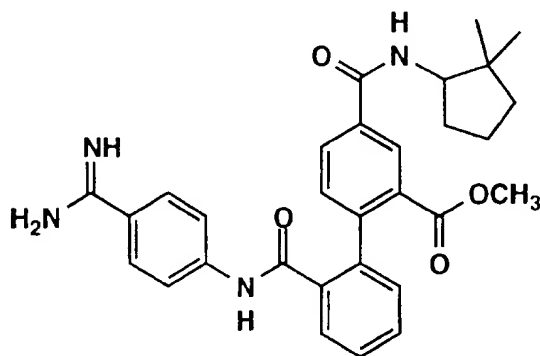
実施例 4 3 (1) ~ 4 3 (6)

参考例 5 で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

5

実施例 4 3 (1)

2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



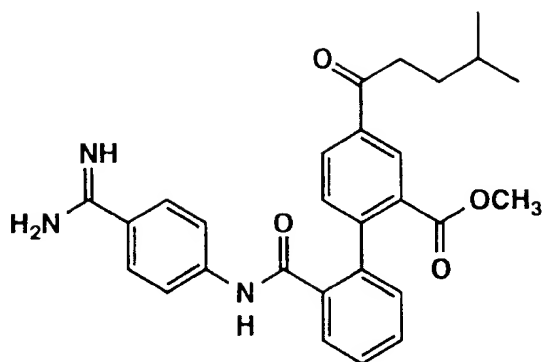
10

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.63 (1H, br.s), 9.05 (3H, br.d), 8.25-8.15 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.74 (4H, like s), 7.69 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.60 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.54 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.09 (1H, q, J = 9.0 Hz), 3.54 (3H, s), 1.92 (1H, m), 1.8-1.5 (2H, m), 1.6-1.4 (3H, m), 0.98 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

15

実施例 4 3 (2)

20 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (3 - メチルブチルカルボニル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエステル



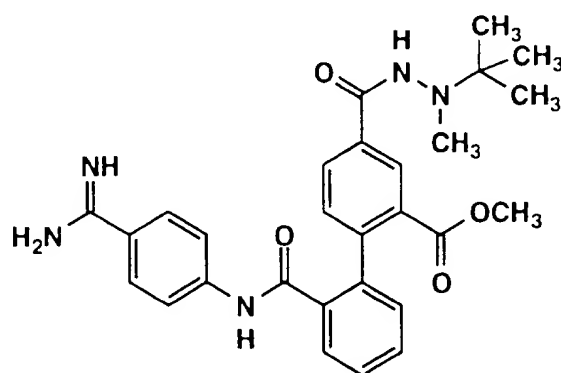
TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 10.67 (br.s, 1H), 9.3-8.9 (br, 3H), 8.28 (d, J =
 5 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.75 (like s, 4H), 7.71 (dd, J = 1.8, 7.8
 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J =
 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H),
 1.57 (like septet, J = 7.0 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz,
 6H)。

10

実施例 4.3 (3)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(N-メチル-N-
 t-ブチルアミノ) カルバモイル] - 2 - ビフェニルカルボン酸・メチルエ
 ステル

15



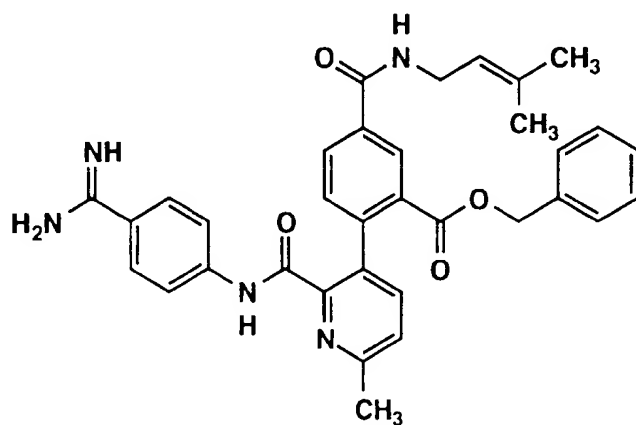
TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz,

5 1H), 7.73-7.65 (m, 5H), 7.61 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

実施例 43 (4)

10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
ジル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - ブテニル) カルバモイル] 安息香酸・ベン
ンジルエステル

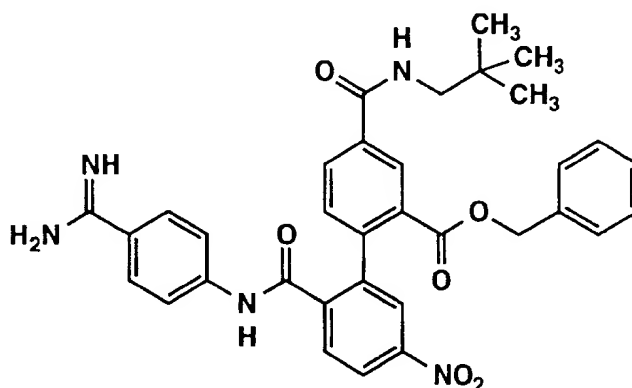


TLC : Rf 0.8 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.05 (brt, J = 6.3 Hz, 1H), 5.32 (brt, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。

実施例 4 3 (5)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - ニトロ - 4 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



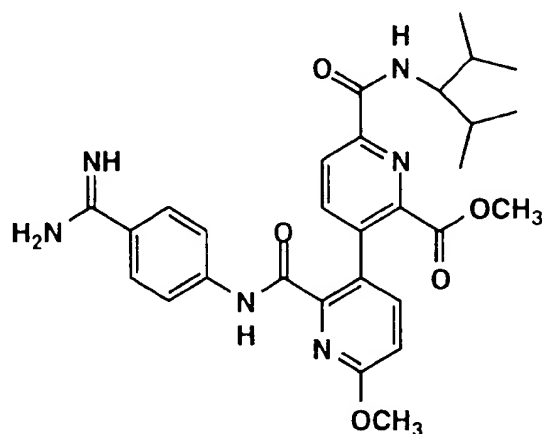
TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (200MHz, CD₃OD) : δ 8.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。

実施例 4 3 (6)

3 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ - 3-ピ

リジル] - 6 - [(1-イソプロピル-2-メチルプロピル)カルバモイル]
 - 2-ピリジンカルボン酸・メチルエステル



5

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15
 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.04 (m,

10 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 4 4 (1) ~ 4 4 (6)

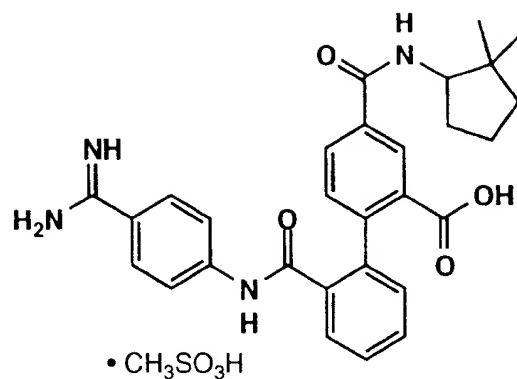
実施例 4 3 (1) ~ 4 3 (6) で製造した化合物を用いて、実施例 1 1 と
 同様の操作をして以下の化合物を得た。

15

実施例 4 4 (1)

2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチルシ
 クロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン
 酸塩

20



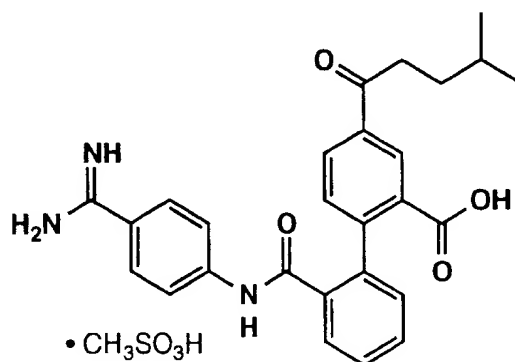
TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 12.6-11.8 (1H, br), 10.55 (1H, br.s), 9.14 (2H, br.s), 8.88

- 5 (2H, br.s), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.73 (4H, like s), 7.75-7.65 (1H, m), 7.6-7.5 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 4.08 (1H, like q, J = 9.0 Hz), 2.36 (3H, s), 1.91 (1H, m), 1.8-1.6 (2H, m), 1.6-1.4 (3H, m), 0.97 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

10 実施例 44 (2)

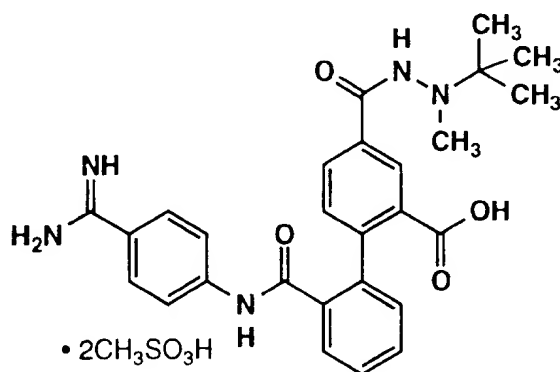
2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (3-メチルブチルカルボニル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.90 (br.s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.81 (s, 2H),
 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.8-7.65 (m, 5H), 7.65-
 7.5 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 3.04 (t, J =
 5 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (like septet, J = 7.0 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 7.0 Hz,
 2H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

実施例 4 4 (3)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(N-メチル-N-
 10 t-ブチルアミノ) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸・2メタン
 スルホン酸塩

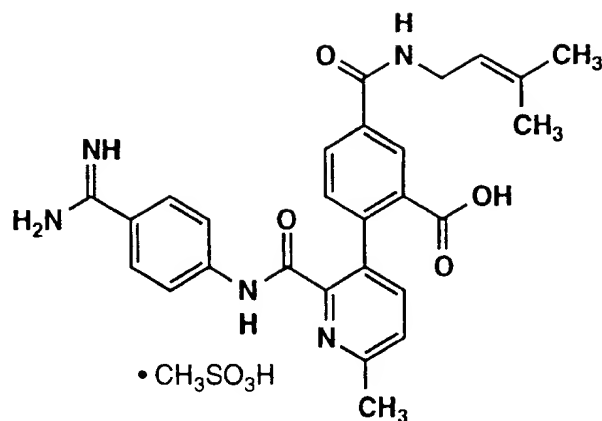


TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.65 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.32 (d, J = 2.0
 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.74 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz,
 1H), 7.59 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0
 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.29 (s, 9H)。

20 実施例 4 4 (4)

2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリ
 ジル] - 5 - [(3-メチル-2-ブテニル) カルバモイル] 安息香酸・メ

タンスルホン酸塩

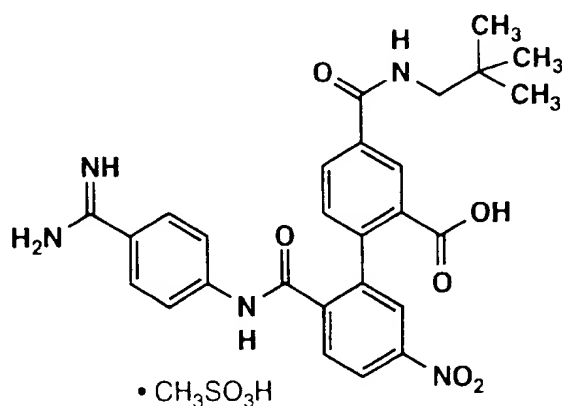
TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 5 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.83 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02, (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.25 (brt, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

10

実施例 44 (5)

2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - ニトロ - 4 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



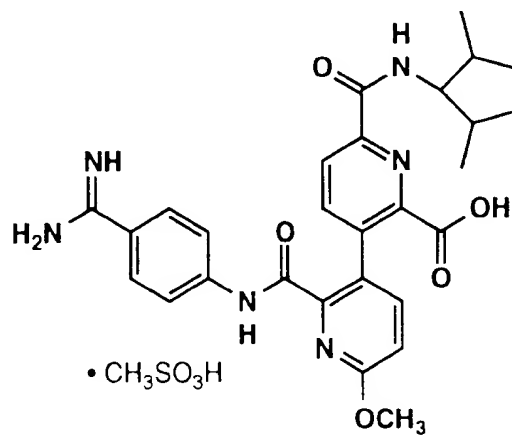
TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.90 (br.s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.78 (s, 2H),

- 5 8.59 (br.t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H),
8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
7.73 (s, 4H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.91
(s, 9H)。

10 実施例 44 (6)

3 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
リジル] - 6 - [(1 - イソプロピル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル]
- 2 - ピリジンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

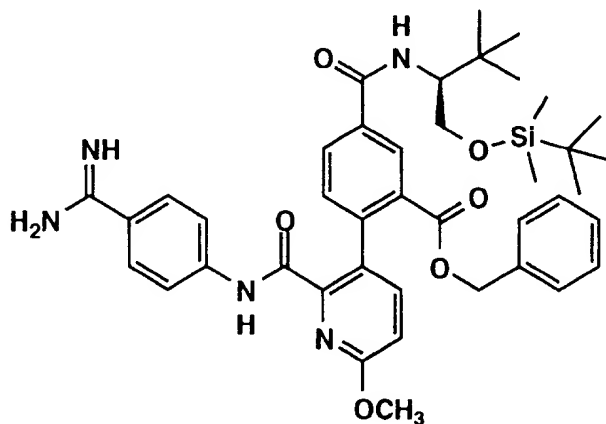


TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.95 (br.s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.81 (s, 2H),
 8.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91
 5 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J
 = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.70 (dt, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (m,
 2H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

参考例 26

- 10 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピ
 リジル] -5- [(1 (S) -t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2,
 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



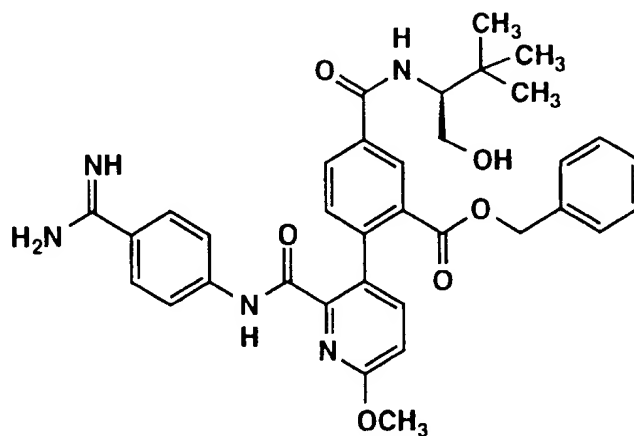
15

- 参考例 25 で製造した化合物を用いて参考例 5 と同様にして得られた、3
 - [4- (1 (S) -t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2, 2-ジメチル
 プロピルカルバモイル) -2-ベンジルオキシカルボニルフェニル] -6-
 メトキシ-2-ピリジンカルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作をして
 20 標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);
 NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.99 (brd, J = 12 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H)。

実施例 4.5

- 10 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S)-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・ベンジルエステル



- 15 参考例 2.6 で製造した化合物 (2.15 g) の酢酸 (9 ml) / 水 (3 ml) 溶液を、16 時間室温で攪拌した。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.3) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.52 g) を得た。

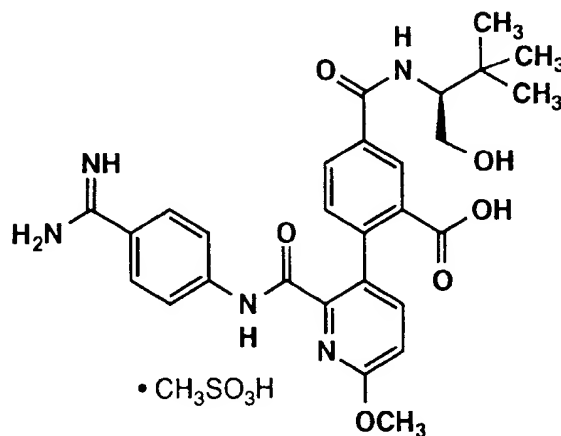
- TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1);
 20 NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 4.98 (brd, $J = 12$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.0$, 3.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 10.4$, 3.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.4$, 9.0 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H)。

5

実施例 4 6

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



10

実施例 4 5 で製造した化合物 (1.51 g) を用いて、実施例 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物 (1.48 g) を得た。

TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

15 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.4 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 8.88 (brs, 2H), 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (td, $J = 9.0$, 3.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.8$, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.8$, 9.0 Hz, 1H),
20 2.33 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

実施例 47 (1) ~ 47 (32)

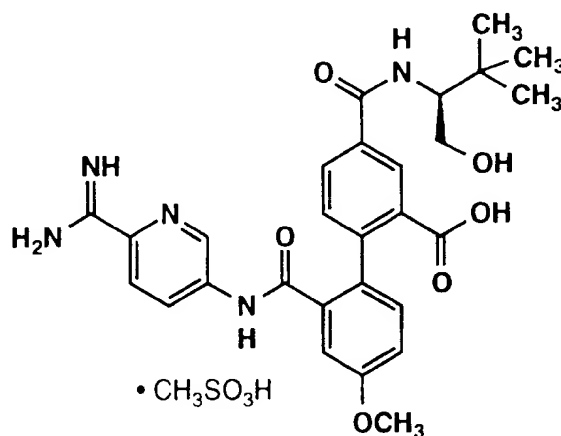
相当する化合物を用いて、参考例 26 → 実施例 45 → 実施例 46 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

5

実施例 47 (1)

2' - [(2-アミジノ-5-ピリジル) カルバモイル] - 4' - メトキシ
 - 4 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カル
 バモイル] - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

10

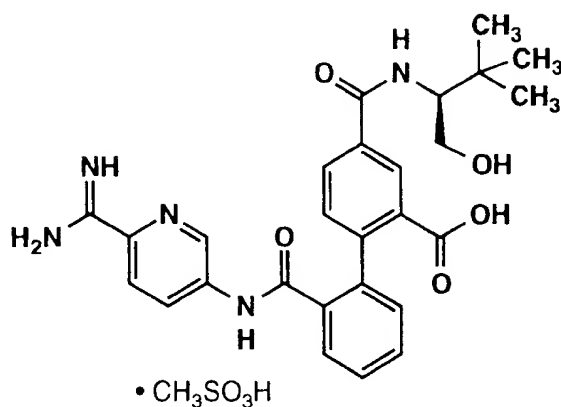


TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO + 2 drops of CD₃OD) : δ 10.89 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.07 (s,
 15 2H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d,
 J = 9.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J =
 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 11.4, 3.0
 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.4, 9.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

20 実施例 47 (2)

2' - [(2-アミノ-5-ピリジル)カルバモイル] - 4 - [(1 (S)-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル] - 2-ピフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

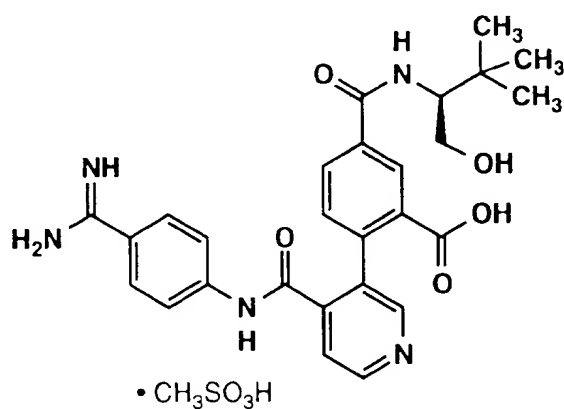


5

TLC : R_f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.9 (s, 1H), 9.37 (br s, 2H), 9.07-9.05 (m, 2H), 8.91 (d,
 J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d,
 J = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.64-7.51 (m,
 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.80-3.40 (m,
 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

実施例 47 (3)

15 2 - [4 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 -
 [(1 (S)-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイ
 ル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

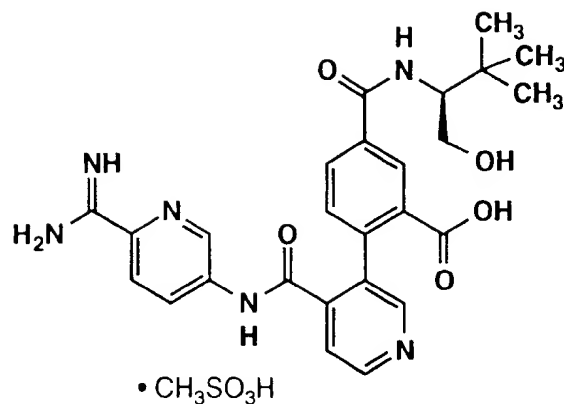


TLC : R_f 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.05 (s, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.99 (brs, 2H), 8.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (like s, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10 実施例 47 (4)

2 - [4 - [(2 - アミジノ - 5 - ピリジル) カルバモイル] - 3 - ピリジ
ル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル)
カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



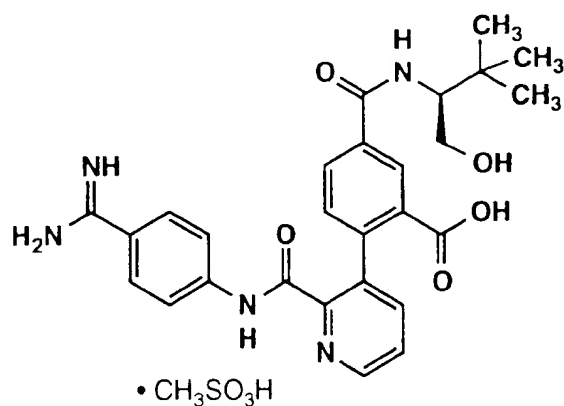
TLC : R_f 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.38 (s, 1H), 9.44 (brs, 2H), 9.23 (brs, 2H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10

実施例 47 (5)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル
 ル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



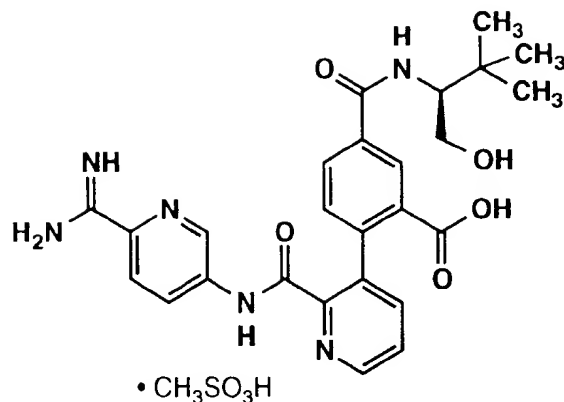
TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.00 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.73 (dd, J =

5 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (br.d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.8-7.65 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.4-4.6 (br, 2H), 3.94 (td, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

10 実施例 47 (6)

2 - [2 - [(2 - アミノ - 5 - ピリジル) カルバモイル] - 3 - ピリジ
ル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル)
カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

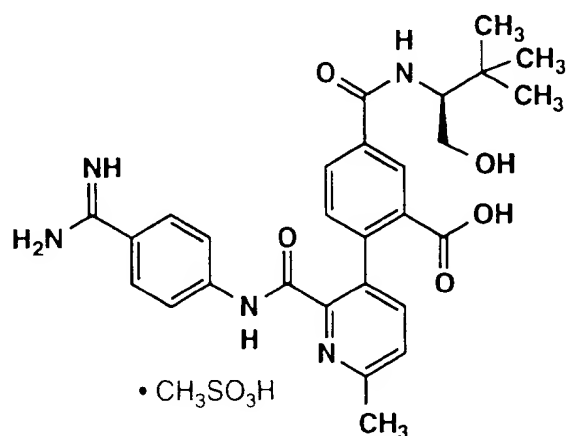
NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.4 (br, 1H), 11.34 (s, 1H), 9.40 (br.s, 2H), 9.12 (d,

5 J = 2.0 Hz, 1H), 9.09 (br.s, 2H), 8.76 (dd, J = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (br.d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (td, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.9-3.7 (br, 1H), 3.69 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

10

実施例 47 (7)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
ジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル)
カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



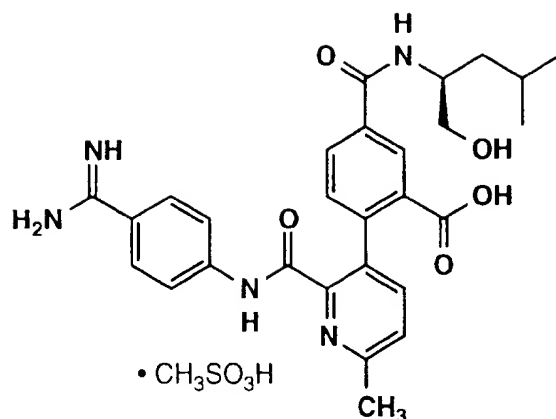
TLC : R_f 0.09 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.85 (s, 1H), 9.21 (brs, 2H), 8.94 (brs, 2H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.0, 9.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

10

実施例 47 (8)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

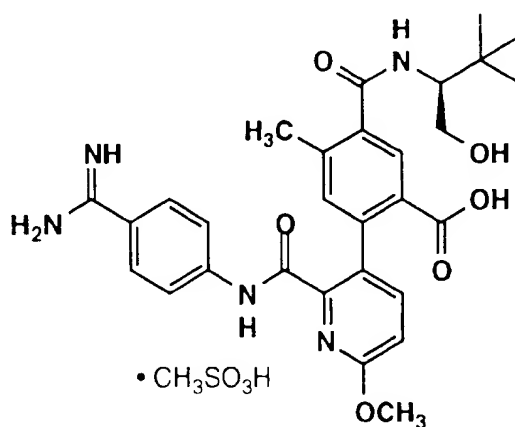


TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.8 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.93 (br s, 2H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 4.20-4.10 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.70-1.30 (m, 3H), 0.91-0.87 (m, 6H)。

10 実施例 47 (9)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4 - メチル - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



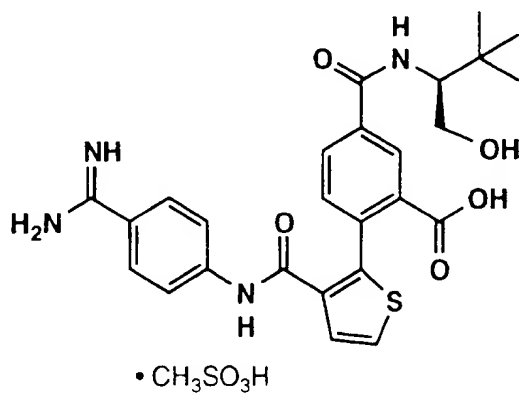
TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.59 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.0

- 5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.40 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

実施例 47 (10)

- 10 2 - [3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 5 -
[(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

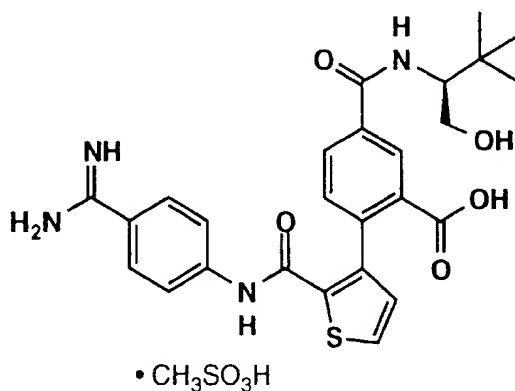


TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.32 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (br.d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.5, 9.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 47 (11)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル] - 5 -
 10 [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



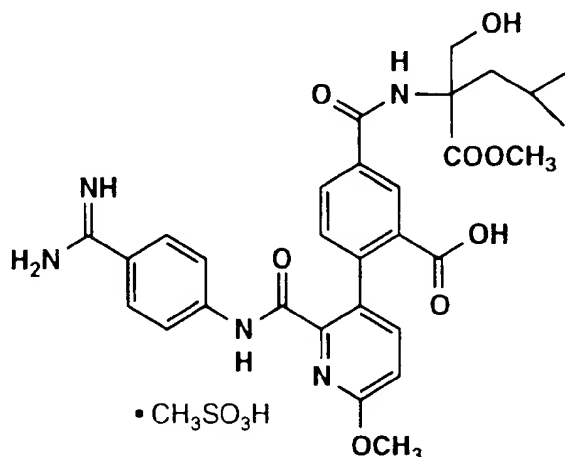
TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

15 NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.4 (br, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (br.d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.65-3.45 (br, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

20

実施例 47 (12)

2 [2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(1-ヒドロキシメチル-1-メトキシカルボニル-3-メチルブチル)カルバモイル]安息香酸・メタンスルホン酸塩



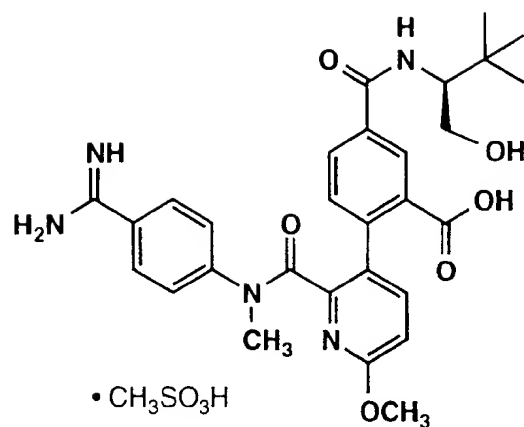
5

TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (d₆-DMSO): δ 12.75 (br.s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.87 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。

15 実施例 47 (13)

2-[2-[N-(4-アミノフェニル)-N-メチルカルバモイル]-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸・メタンスルホン酸塩



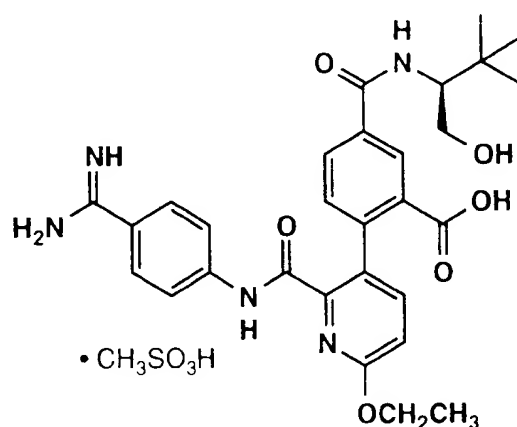
TLC: R_f 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H),

- 5 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 11.6, 9.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)。

10 実施例 47 (14)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.87 (br s, 2H), 8.40 (d, J =

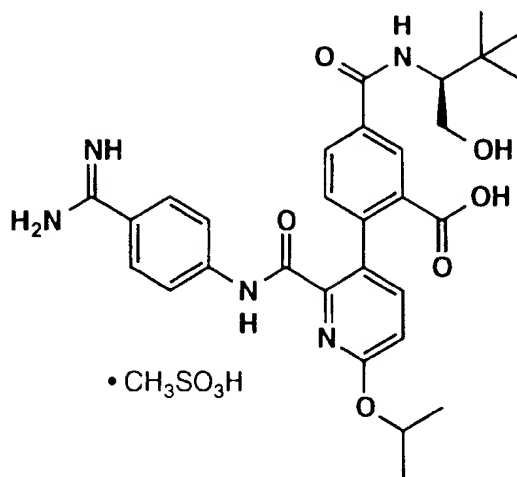
5 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 3.9, 9.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.53-3.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10

実施例 47 (15)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - イソプロピルオキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

15



TLC: R_f 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1) ;

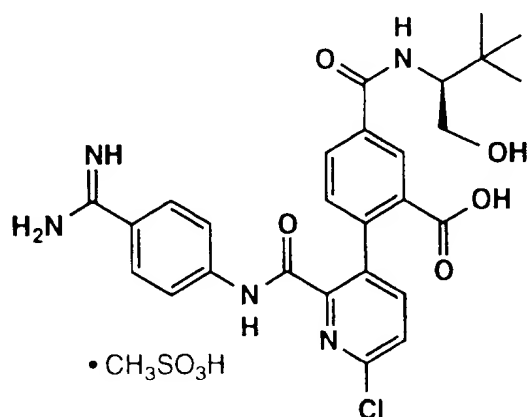
NMR (d₆-DMSO): δ 10.5 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.85 (br s, 2H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (quintet, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 3.9, 9.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.53-3.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.92 (s, 9H)。

10

実施例 47 (16)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - クロロ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

15



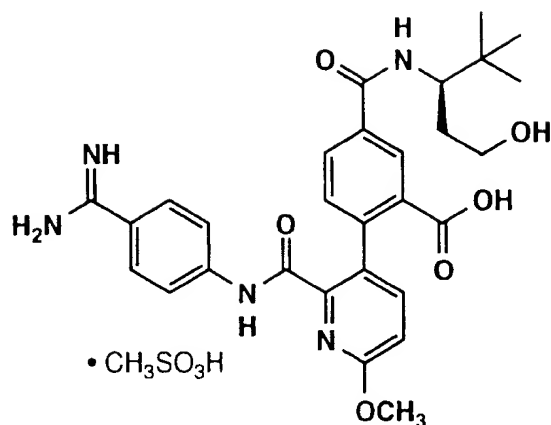
TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1) ;

NMR (d₆-DMSO): δ 10.86 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.43 (d, J = 1.2

- 5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 3.3, 9.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10 実施例 47 (17)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) - (2-ヒドロキシエチル) -2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.71 (クロロホルム : 酢酸エチル : 水 = 3 : 1 : 1) ;

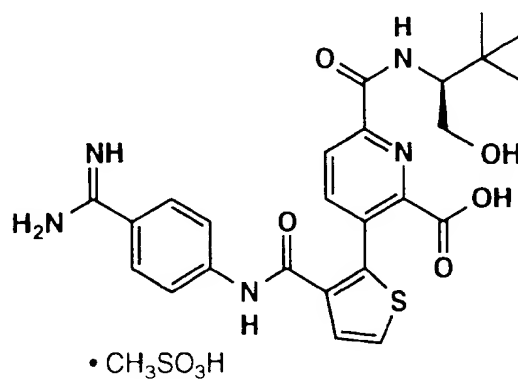
NMR (d₆-DMSO) : δ 12.70 (brs, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.79 (s, 2H),
 5 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H),
 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30
 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94 (t, J
 = 10.8 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (m, 1H),
 0.93 (s, 9H)。

10

実施例 47 (18)

3 - [3 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 6 -
 [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイ
 ル] - 2 - ピリジンカルボン酸・メタンサルホン酸塩

15

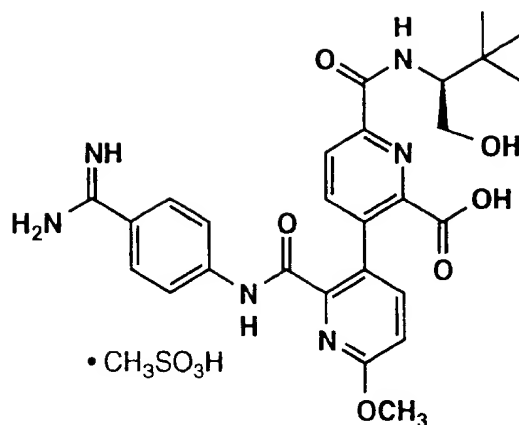


TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.45 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

10 実施例 47 (19)

3 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 6 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] - 2 - ピリジincarbons 酸・メタンスルホン酸塩



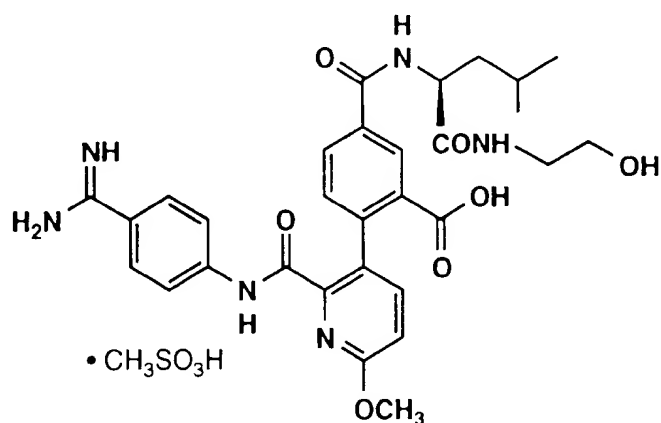
T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

N M R (d₆-DMSO) : δ 12.95 (br.s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.91 (s, 2H),

- 5 8.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。

10 実施例 47 (20)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [[1 (S) - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 3 - メチルブチル] カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.16 (クロロホルム ; メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.71 (br, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.01 (s, 2H),

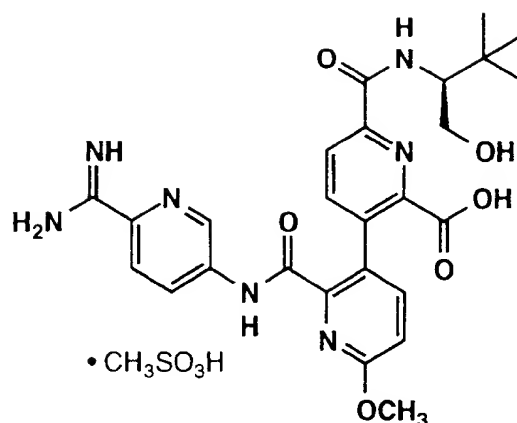
- 5 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H),
 7.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63
 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (m,
 1H), 3.44-3.20 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.51
 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10

実施例 47 (21)

3 - [2 - (2 - アミジノ - 5 - ピリジルカルバモイル) - 6 - メトキシ -
 3 - ピリジル] - 6 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル
 プロピル) カルバモイル] - 2 - ピリジンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

15



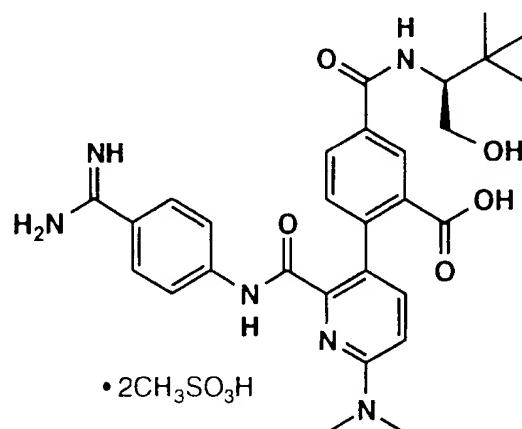
TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.95 (br.s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.14 (s, 2H),

- 5 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H),
8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78
(br.d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.76
(m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。

10 実施例 47 (22)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - ジメチルアミノ -
3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル
プロピル) カルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩

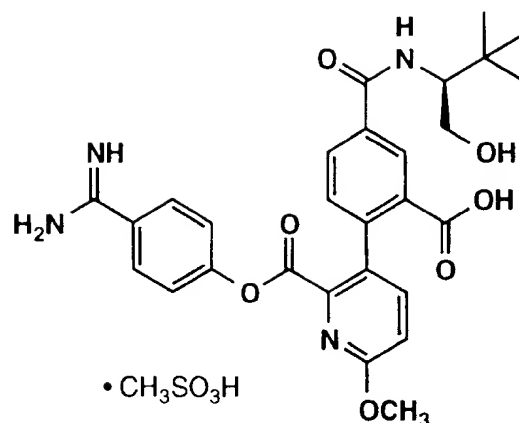


TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.17 (br s, 2H), 8.82 (br s, 2H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 3.6, 9.0 Hz, 1H), 3.88-3.54 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 0.92 (s, 9H)。

10 実施例 47 (23)

2 - [2 - (4 - アミジノフェノキシカルボニル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.13 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

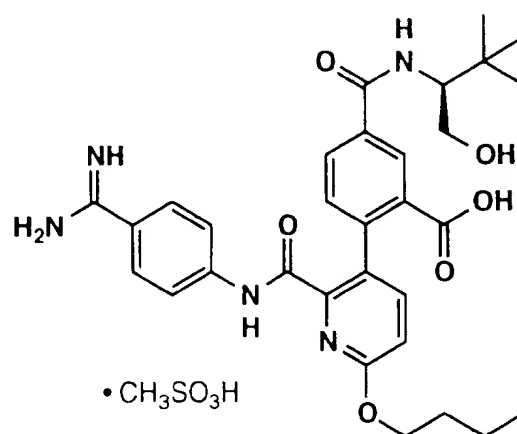
NMR (d₆-DMSO) : δ 13.01 (brs, 1H), 9.30 (brs, 2H), 8.99 (brs, 2H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (brd, J = 9.3 Hz, 1H), 8.08 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.60-4.30 (broad, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (dt, J = 3.3, 9.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10

実施例 47 (24)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - ブトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

15



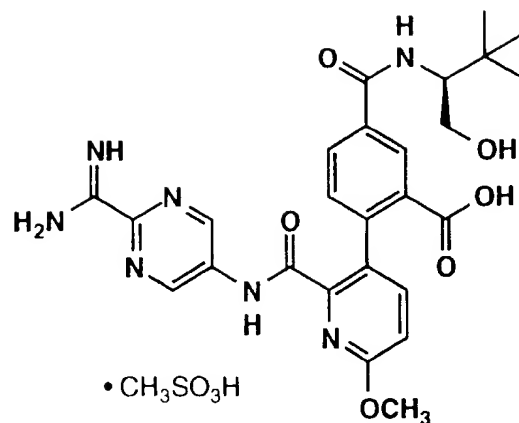
TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.18 (br s, 2H), 8.82 (br s, 2H), 8.40 (d, J =

5 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J =
9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz,
1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 3.3, 9.0 Hz,
1H), 3.68 (dd, J = 3.3, 8.1 Hz, 1H), 3.53-3.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (quintet,
J = 6.6 Hz, 2H), 1.49 (sextet, J = 6.6 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (s,
10 9H)。

実施例 47 (25)

2 - [2 - (2 - アミジノピリミジン - 5 - イル) カルバモイル - 6 - メト
キシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジ
15 メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

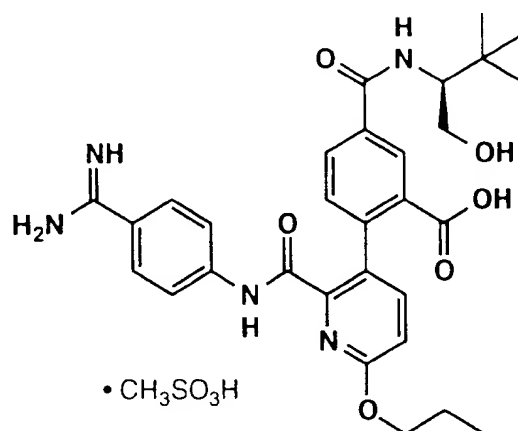


TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 13.0-12.4 (br, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.59 (s, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (dt, J = 3.3, 9.0 Hz, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10 実施例 47 (26)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-プロポキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 10.6 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.86 (br s, 2H), 8.40 (d, J =

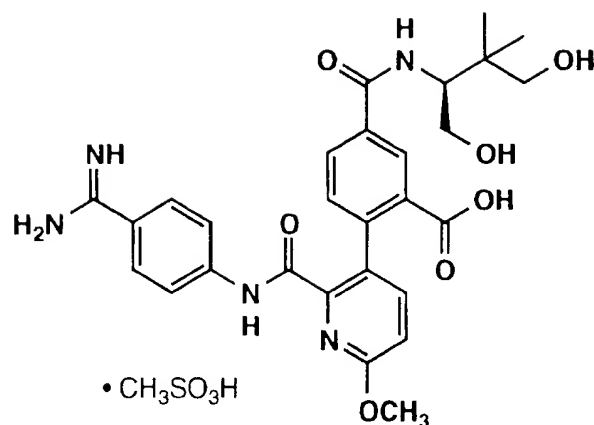
5 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 3.3, 9.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (sextet, J = 6.6 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10

実施例 47 (27)

2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピ
リジル] -5- [(1 (S), 2-ビスヒドロキシメチル-2-メチルプロ
ピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩

15



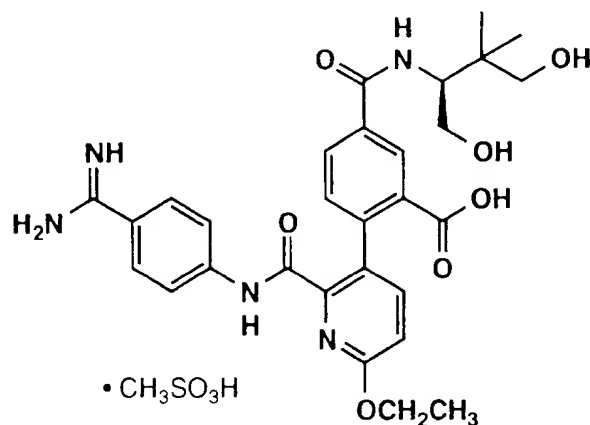
TLC: R_f 0.60 (酢酸エチル:酢酸:水 = 3:1:0.5);

NMR (d₆-DMSO): δ 12.71 (br.s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.82 (s, 2H),

5 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H),
7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31
(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.70 (dd,
J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1H), 3.80-3.20 (br, 2H), 3.27 (d,
J = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s,
10 3H)。

実施例 47 (28)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピ
リジル] - 5 - [(1 (S), 2 - ビスヒドロキシメチル - 2 - メチルプロ
15 ピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



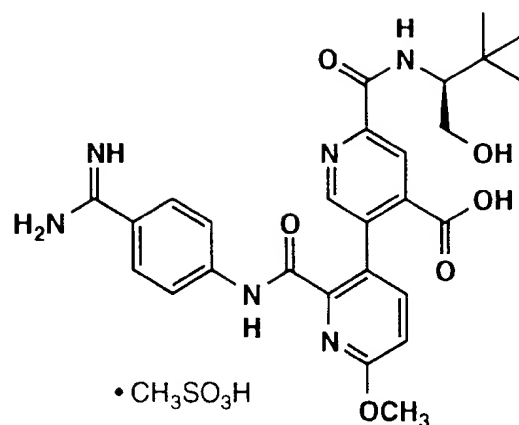
TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 0.5) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.72 (br, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.84 (s, 2H),

- 5 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H),
 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31
 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01 (d, J =
 3.6, 9.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H),
 3.80-3.20 (br, 2H), 3.27 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s,
 10 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

実施例 47 (29)

- 5 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 2 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピ
 15 ル) カルバモイル] - 4 - ピリジンカルボン酸・メタンスルホン酸塩



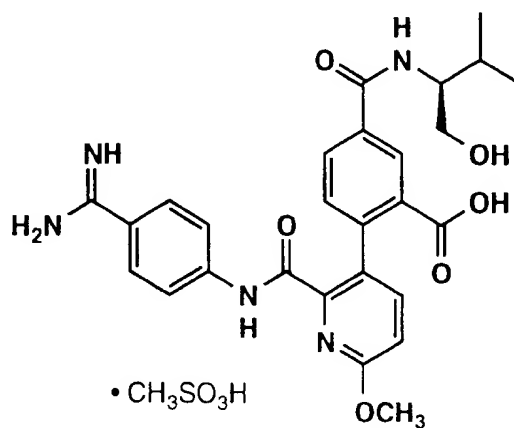
TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 13.47 (br.s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.24 (s, 2H),

5 8.99 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

実施例 47 (30)

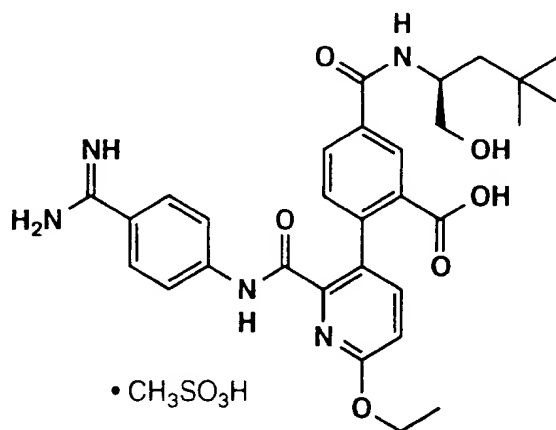
10 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



TLC : Rf 0.09 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 12.8-12.5 (broad, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.17 (brs, 2H), 8.81 (brs, 2H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

10 実施例 47 (31)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 3 , 3 - ジメチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



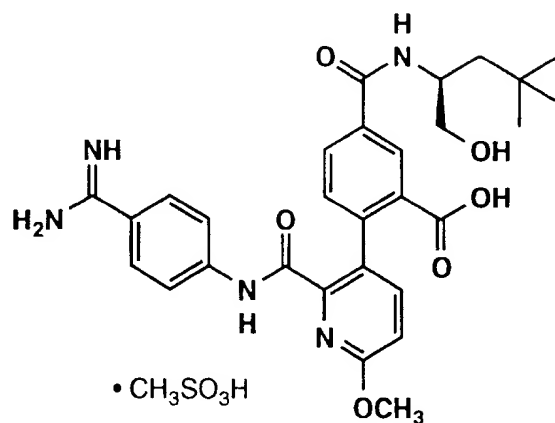
15

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 12.68 (br.s, 1H), 10.57 (s 1H), 9.19 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (br.d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.0 Hz,

2H), 4.12 (m, 1H), 3.41-3.22 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

実施例 47 (32)

- 5 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S)-ヒドロキシメチル-3, 3-ジメチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩



10

TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 12.68 (br.s, 1H), 10.57 (s 1H), 9.19 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (br.d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.41-3.22 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

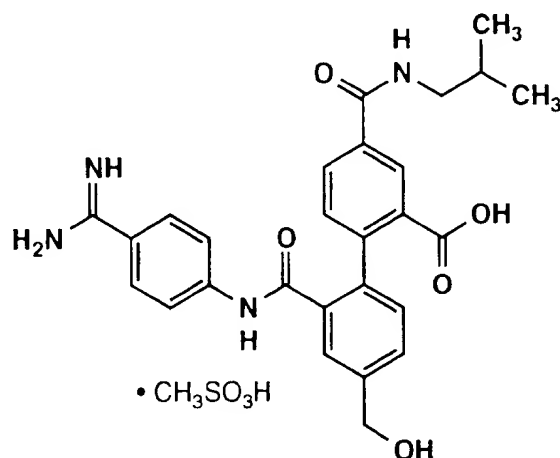
15

実施例 48 (1) ~ 48 (3)

- 20 相当する化合物を用いて参考例 26 → 実施例 45 → 実施例 11 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 48 (1)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ヒドロキシメチル -
 4 - (2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メ
 5 タンスルホン酸塩

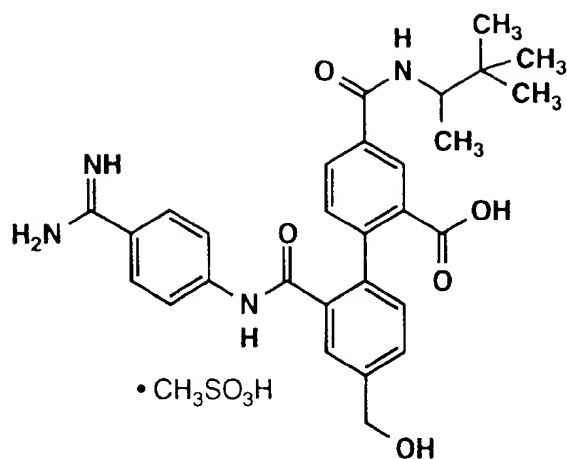


TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- NMR (d₆-DMSO) : δ 10.53 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.75 (s, 2H), 8.64 (br.t, J =
 10 6.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 4H),
 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0
 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.89 (d,
 J = 6.6 Hz, 6H)。

15 実施例 48 (2)

- 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ヒドロキシメチル -
 4 - (1, 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカ
 ルボン酸・メタンスルホン酸塩

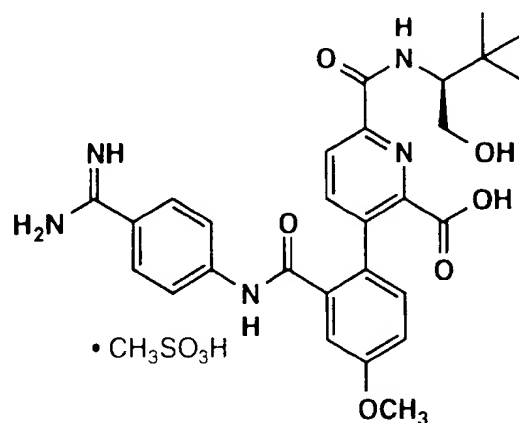


TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.57 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (s, 2H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (br.s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10 実施例 48 (3)

3 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシフェニル]
 - 6 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチルプロピル) カル
 バモイル] - 2 - ピリジンカルボン酸・メタンスルホン酸塩

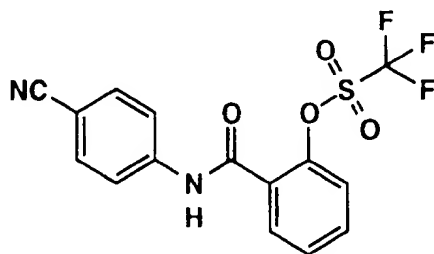


TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 13.04 (br.s, 1H), 10.82 (br.s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.81 (s, 2H), 8.48 (br.d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.62 (br.s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.40 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

参考例 27

- 10 4-[(2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル)カルボニルアミノ]フェニルニトリル



- 2-(4-シアノフェニルカルバモイル)フェノール (885 mg) のピリジン溶液 (5 ml) に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸・無水物 (0.75 ml) を滴下した。混合溶液を0℃で1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:

酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.25 g) を得た。

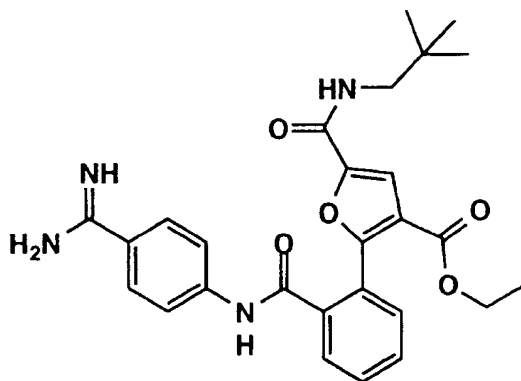
TLC : R_f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (200MHz, CDCl₃) : δ 8.09 (br.s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78

- 5 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.56 (dt, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)。

実施例 4 9

- 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) フェニル] - 5 - (2 ,
10 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 3 - フランカルボン酸・エチルエス
テル

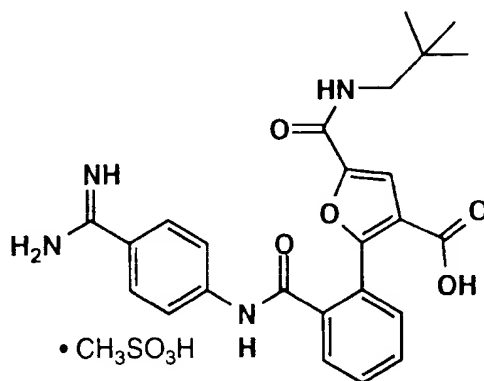


- 15 参考例 2 7 で製造した化合物を用いて参考例 4 → 参考例 8 → 参考例 5 → 参
考例 3 → 参考例 2 0 と同様に操作して得られた、4 - [2 - [5 - (2 , 2
- ジメチルプロピルカルバモイル) - 3 - エトキシカルボニル - 2 - フリ
ル] フェニルカルボニルアミノ] フェニルメチルチオイミデートを実施例 3
7 と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
20 TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 0 : 2 : 1) ;
NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 11.0-10.4 (br, 1H), 10.4-9.6 (br, 3H), 8.19 (t, J

= 6.6 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.75 (like s, 4H), 7.7-7.65 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H)。

5 実施例 5.0

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル] - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 3 - フランカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10

実施例 4.9 で製造した化合物を用いて、実施例 1.1 と同様に操作して以下の物性値を有する標題化合物を得た。

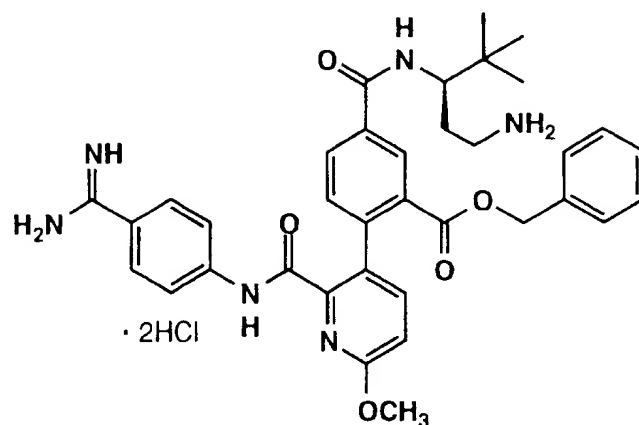
TLC : Rf 0.31 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

15 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.9-12.6 (br, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.15 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 2.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.81 (s, 9H)。

20 実施例 5.1

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ビ

リジル] - 5 - [(3 - アミノ - 1 (S) - t - ブチルプロピル) カルバモ
イル] 安息香酸・ベンジルエステル・2 塩酸塩

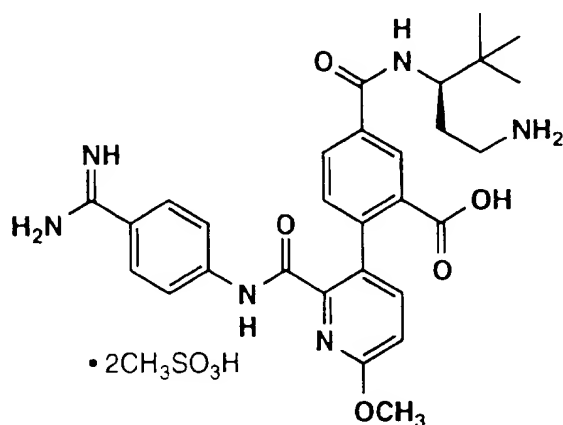


- 5 相当する化合物を用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考
例 5 と同様にして製造した、3 - [4 - (3 - t - ブトキシカルボニルアミ
ノ - 1 (R) - t - ブチルプロピルカルバモイル) - 2 - ベンジルオキシカ
ルボニルフェニル] - 6 - メトキシ - 2 - ピリジンカルボン酸を用いて実施
例 1 → 参考例 8 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得
10 た。

TLC : R_f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1)。

実施例 5.2

- 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
15 リジル] - 5 - [(3 - アミノ - 1 (S) - t - ブチルプロピル) カルバモ
イル] 安息香酸・2 メタンスルホン酸塩



実施例 5 1 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

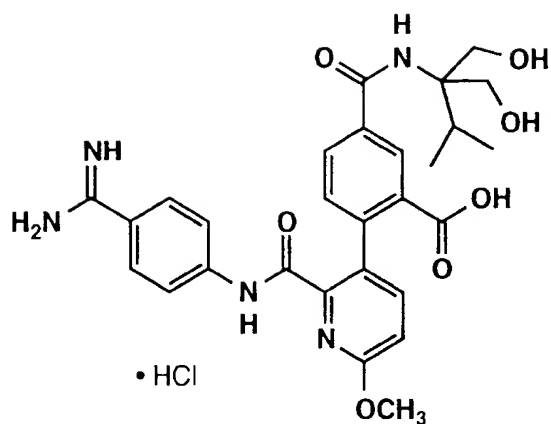
NMR (d₆-DMSO) : δ 12.75 (br, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.84 (s, 2H),
8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H),
7.92 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.71 (br, 2H), 7.64 (d, J = 8.7
Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (m,
10 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。

実施例 5 3 (1) ~ 5 3 (8)

実施例 4 0 (5 1) で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 実施例 5 2 (メ
タンスルホン酸への操作を行なわなかった。) と同様の操作を行なうか、あ
15 るいは相当する化合物を用いて、実施例 5 1 → 実施例 5 2 と同様の操作をし
て以下の化合物を得た。

実施例 5 3 (1)

2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
20 リジル] - 5 - [(1, 1 - ビスヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル)
カルバモイル] 安息香酸・塩酸塩



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

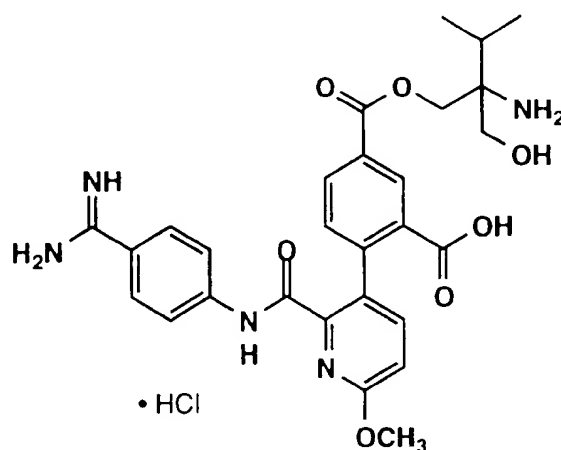
5 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.0-11.4 (br, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.11 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

10

実施例 5.3 (2)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル)カルバモイル] 安息香酸・塩酸塩

15



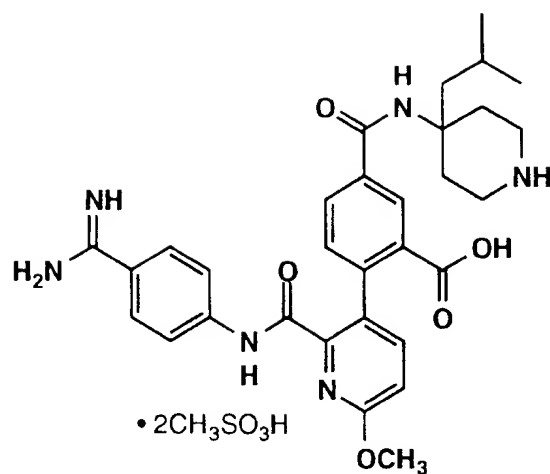
TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 12.9-12.5 (br, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.26 (s, 2H), 8.60-7.90

5 (br, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.18 (dd, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10 実施例53 (3)

2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(4-(2-メチルプロピル)-4-ピペリジノ)カルバモイル]安息香酸・2メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.70 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

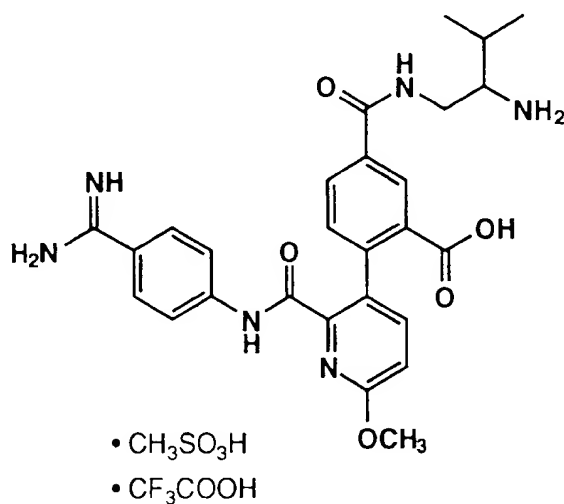
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.6 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.89 (br s, 2H), 8.43 (br s, 2H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

10

実施例 5.3 (4)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 - アミノ - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸・トリフルオロ酢酸塩

15



TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 3 : 1) ;

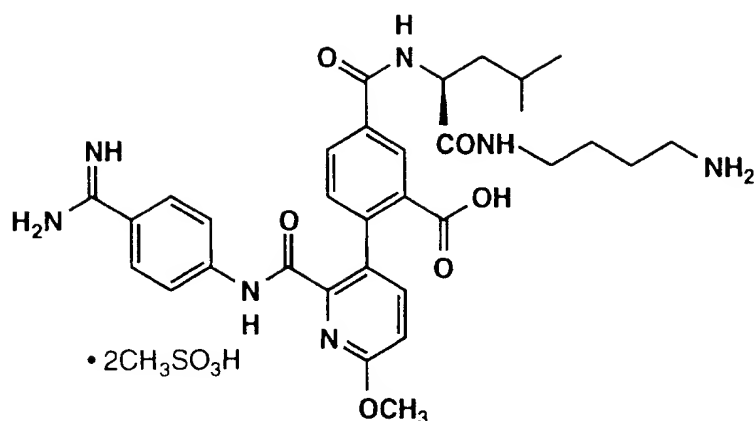
NMR (d₆-DMSO) : δ 12.8-12.5 (br, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 8.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (brd, J = 3.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.5-3.3 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d J = 6.6 Hz, 3H)。

10

実施例 53 (5)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - (4 - アミノブチルカルバモイル) - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩

15



TLC : R_f 0.66 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

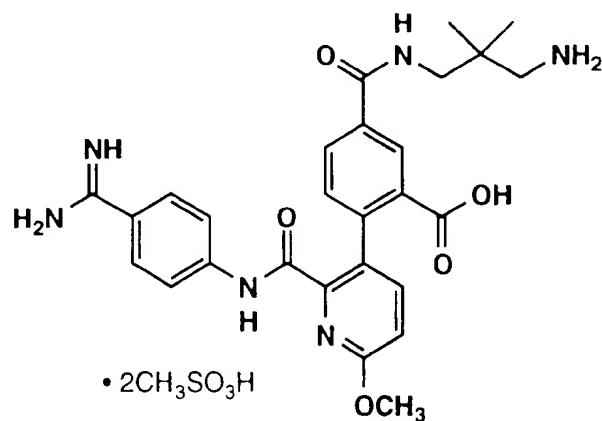
NMR (d₆-DMSO) : δ 12.75 (br, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.89 (s, 2H),

- 5 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H),
 8.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.72
 (br, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz,
 1H), 4.52 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.34 (s,
 6H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (d, J =
 10 6.3 Hz, 3H)。

実施例 53 (6)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - [(3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル]

- 15 安息香酸・2メタンスルホン酸塩

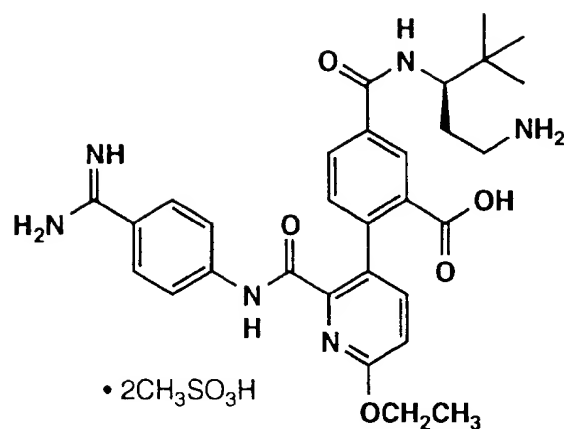


TLC : R_f 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.62 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.81
 5 (s, 2H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0
 Hz, 2H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d., J = 8.4 Hz, 1H),
 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.26 (d, J = 6.3
 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.00 (s, 6H)。

10 実施例 53 (7)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピ
 リジル] - 5 - [(3 - アミノ - 1 (S) - t - ブチルプロピル) カルバモ
 イル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 3 : 1) ;

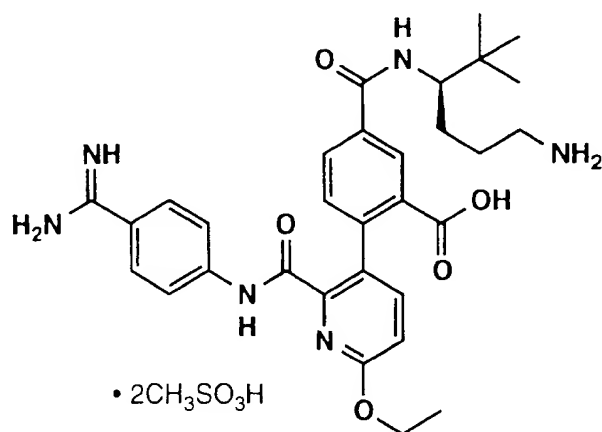
NMR (d₆-DMSO) : δ 12.8-12.3 (brd, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.41 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

10

実施例 53 (8)

2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(4 - アミノ - 1 (S) - t - ブチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・2メタンスルホン酸塩

15



TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 3 : 1) ;

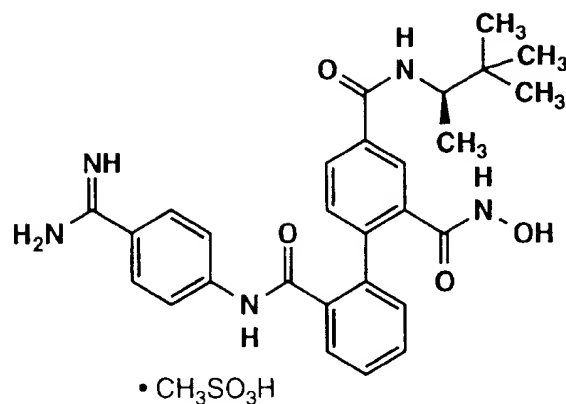
NMR (300MHz, d₆-DMSO) : δ 12.8-12.3 (brd, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.20 (s, 2H),

5 8.88 (s, 2H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (brd, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.68-1.40 (m, 4H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

10

実施例 5.4

N-ヒドロキシー-2'-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-4-[(1(R), 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル]-2-ビフェニルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩



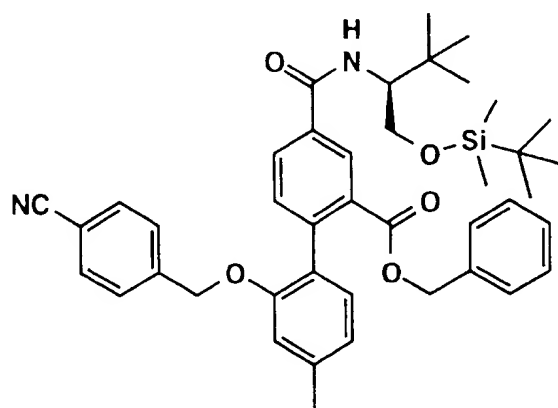
実施例 4 1 (1 2) で製造した化合物のフリー体を用いて、実施例 2 1 → 実施例 2 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;
 N M R (d₆-DMSO) : δ 11.52 (br, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.91 (s, 2H),
 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H),
 7.73-7.68, (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H),
 3.96 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)。

10

参考例 2 8

- 2' - (4 - ニトリルベンジルオキシ) - 4' - メチル - 4 - [(1 (S)
 - t - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カ
 15 ルボキサミド] - 2 - ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル



2 - (4 - ホルミルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニルボロン酸、および 2 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 5 - ((1 (S) - t - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステルを用いて、参考例 4 と同様に操作して製造した化合物 (1.10 g) のピリジン (20 ml) 溶液中、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (220 mg)、および無水酢酸 (0.75 ml) を加えた。混合物を 90℃ で、1.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で二回洗
 10 浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.05 g) を得た。

TLC : R_f 0.69 (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (200MHz, CDCl₃) : δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.90 (br. d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.7-6.5 (m, 1H), 6.60 (br. s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

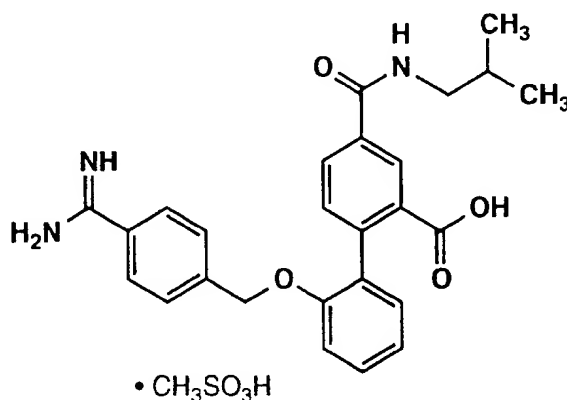
20

実施例 55 (1) ~ 55 (3)

参考例 28 で製造したを用いて参考例 20 → 実施例 37 → 実施例 45 → 実施例 38、または相当する化合物を用いて参考例 4 → 参考例 28 → 参考例 20 → 実施例 37 → 実施例 38 と同様に操作をして標題化合物を得た。

5 実施例 55 (1)

2' - (4 - アミジノベンジルオキシ) - 4 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



10

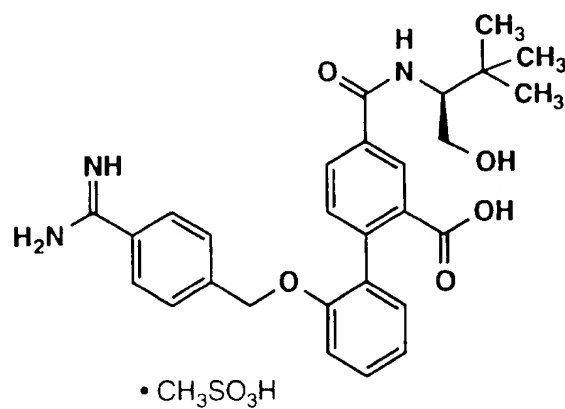
TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (d₆-DMSO) : δ 12.70 (1H, br.s), 9.24 (2H, br.s), 8.81 (2H, br.s), 8.66 (1H, br.t, J = 6.0 Hz), 8.29 (1H, br.s), 8.03 (1H, br.d, J = 7.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, br.t, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, br.d, J = 7.8 Hz), 7.1-7.0 (2H, m), 5.15 (2H, s), 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.30 (3H, s), 1.85 (1H, like septet, J = 6.0 Hz), 0.89 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

15

実施例 55 (2)

2' - (4 - アミジノベンジルオキシ) - 4 - (1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

20



TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

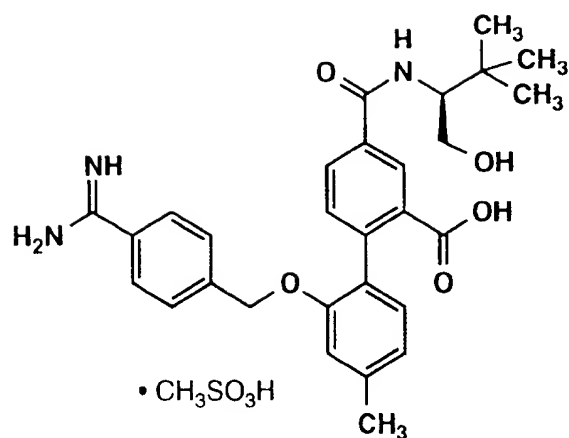
NMR (d₆-DMSO) : δ 9.27 (s, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09

- 5 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.1-3.6 (m, 2H), 3.92 (dt, J = 3.3, 9.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 3.3, 11.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.3, 11.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。

10

実施例 55 (3)

2' - (4-アミノベンジルオキシ) - 4' - メチル - 4 - (1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩



TLC: R_f 0.70 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:2:1) ;

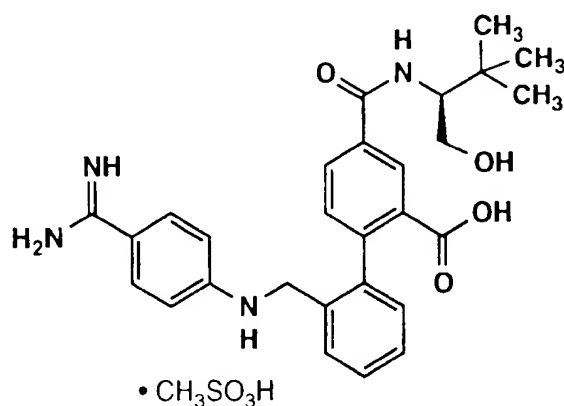
NMR (d₆-DMSO): δ 9.27 (s, 2H), 8.96 (s, 2H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07
 5 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48
 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (s,
 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.0-3.6 (br, 2H), 3.67
 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.33 (s,
 3H), 0.91 (s, 9H)。

10

実施例 5.6

2' - [4 - (N²-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェニルアミノ
 メチル] - 4 - (1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル
 カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸・メタンスルホン酸塩

15



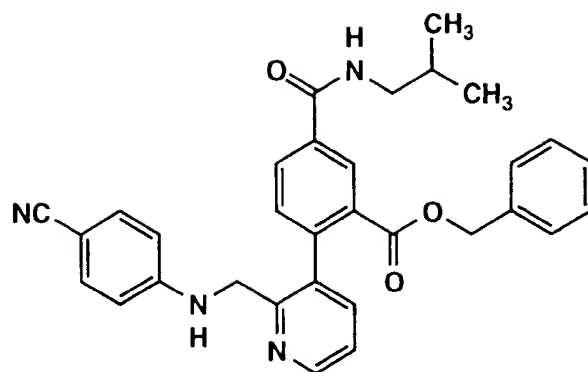
相当する化合物を用いて参考例 4 と同様の操作をして得られた、2'-ホルミル-4-(1(R)-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステルを用いて、参考例 15 → 参考例 16 → 実施例 16 → 実施例 45 → 実施例 2 と同様に操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.54 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3: 1: 1);

NMR (d₆-DMSO): δ 8.74 (2H, br s), 8.36 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.31 (2H, br s), 8.12 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.07-8.04 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.26 (4H, m), 7.12-7.06 (1H, m), 6.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.07 (2H, br s), 3.98-3.86 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J = 4.0, 11.2 Hz), 3.55-3.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 0.91 (9H, s)。

15 参考例 29

2-[2-(4-シアノフェニルアミノメチル)-3-ピリジル]-5-(2-メチルプロピルカルバモイル)安息香酸・ベンジルエステル



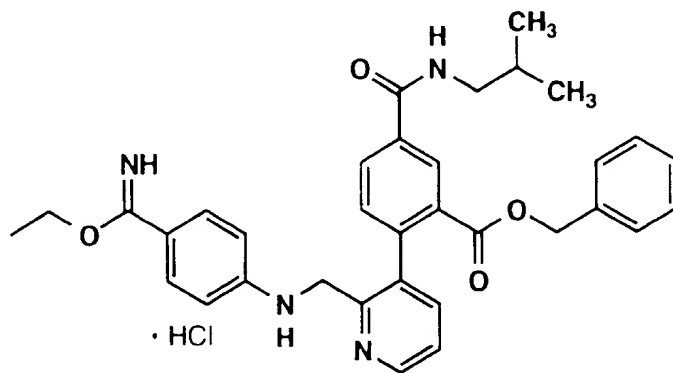
相当する化合物を用いて参考例 4 と同様に操作して得られた、2 - (2 -
 ホルミル - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息
 5 香酸・ベンジルエステル (674 mg) と 4 - シアノアニリン (382 mg)
 をエタノール (3 ml) および酢酸 (3 ml) に溶解した。混合溶液に、0℃
 に冷却で、水素化シアノホウ素ナトリウム (153 mg) をゆっくり加えた。
 混合物を 30 分間攪拌した後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 以上に
 し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
 10 炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ
 チル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (69
 2 mg) を得た。

TLC : R_f 0.21 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J =
 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 4H),
 7.1-7.0 (m, 2H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (br. t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.80 (br. t, J
 = 4.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 15.6, 4.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 15.6,
 3.9 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.95 (like septet, J = 6.6 Hz, 1H), 1.02 (d, J
 20 = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

参考例 3.0

2- [2- (4- (イミノ-エトキシメチル) フェニルアミノメチル) -3-
 -ピリジル] -5- (2-メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジ
 ルエステル・塩酸塩



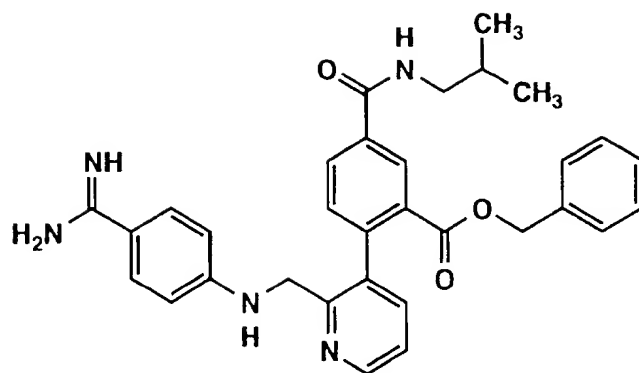
5

参考例 2.9 で製造した化合物 (6.81 mg) をエタノール (7 ml) およ
 び塩化メチレン (7 ml) に溶解し、 -20°C で攪拌した。内温が 18°C 以
 下になるように、ゆっくりと塩酸ガスを 1 時間吹き込んだ。この溶液を密封
 10 し、 5°C で 2.7 時間放置した。反応溶液を濃縮して、以下の物性値を有する
 標題化合物 (6.43 mg) を得た。

TLC: Rf 0.61 (クロロホルム: メタノール: 水 = 9:1:0.1)。

実施例 5.7

15 2- [2- (4-アミジノフェニルアミノメチル) -3-ピリジル] -5-
 (2-メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・ベンジルエステル



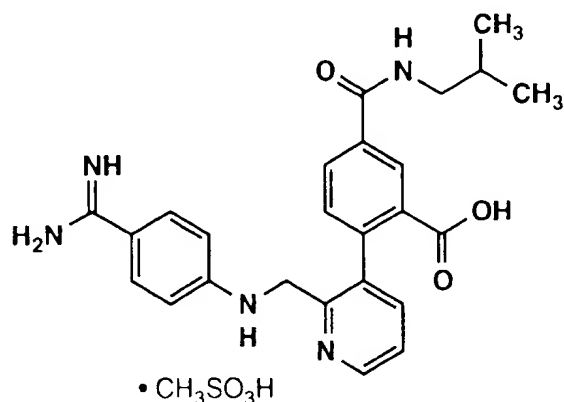
参考例 29 で製造した化合物 (643 mg) をエタノール (25 ml) に溶解し、0℃で攪拌した。内温 20℃以下になるように、ゆっくりとアンモニアガスを 15 分間吹き込んだ。反応溶液を密封し、室温で 28 時間放置した。反応溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム；メタノール=10：1→クロロホルム；メタノール：水=10：2：0.1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (307 mg) を得た。

TLC：R_f 0.68 (クロロホルム；メタノール：酢酸=10：2：1)；

¹H NMR (d₆-DMSO)：δ 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.9-8.4 (br, 3H), 8.52 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.6-7.45 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.98 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87 (like septet, J = 6.6 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 58

2- [2- (4-アミノフェニルアミノメチル) -3-ピリジル] -5- (2-メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



実施例 57 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をして標題化合物を得た。

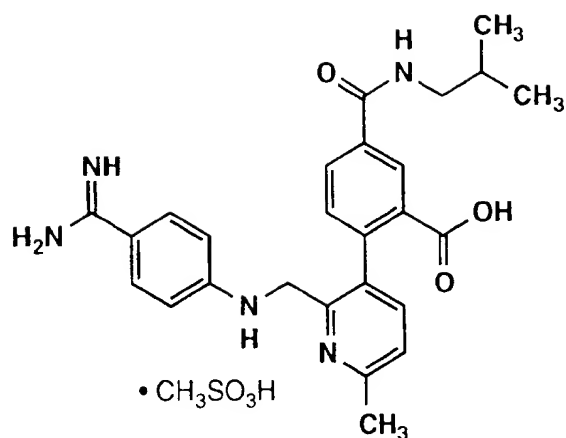
- 5 T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 N M R (d₆-DMSO) : δ 8.81 (br.s, 2H), 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 5.1,
 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (br.s, 2H), 8.13 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz,
 1H), 7.87 (br.d, 1H), 7.62 (br.t, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz,
 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H),
 10 4.4-3.5 (br, 2H), 3.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (like septet, J = 6.6 Hz,
 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 59 (1) ~ 59 (2)

- 相当する化合物を用いて参考例 29 → 参考例 30 → 実施例 57 → 実施例 5
 15 8 と同様の操作をして、以下の化合物を得た。

実施例 59 (1)

- 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 6 - メチル - 3 - ピリ
 ジル] - 5 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホ
 20 ン酸塩



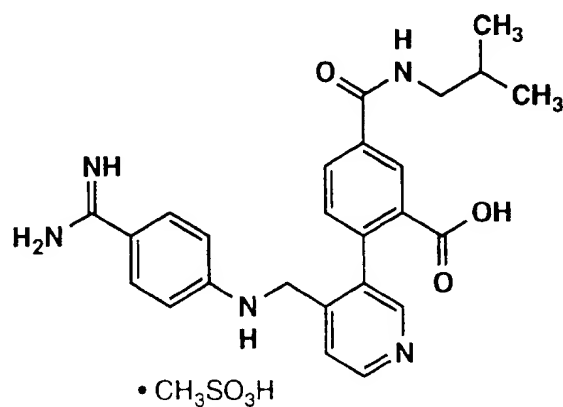
TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 8.81 (brs, 2H), 8.56 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (brs, 2H),

- 5 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (brd, J = 7.5 Hz, 1H),
 7.64 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51
 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34 (brs, 2H), 3.11 (brt, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.35
 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10 実施例 59 (2)

2 - [4 - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 3 - ピリジル] - 5 -
 (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸・メタンスルホン酸塩



T L C : R f 0.36 (クロロホルム：メタノール：水＝7：3：0.3)；

NMR (d₆-DMSO) : δ 8.88 (brs, 2H), 8.83 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (brs, 2H), 8.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (brd, J = 18 Hz, 1H), 4.14 (brd, J = 18 Hz, 1H), 3.13 (brt, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10 [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 100 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-
15 ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロ
ピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩 10.0 g
- ・ 線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース 9.7 g

20

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中、20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- 25 ・ 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-
ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロ
ピル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸塩 2 g

WO 99/41231

PCT/JP99/00622

・マンニット

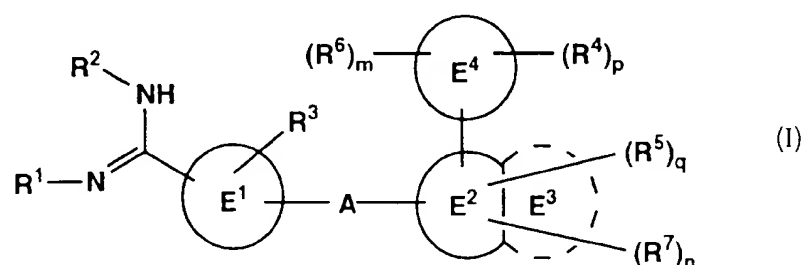
..... 5 g

・蒸留水

.....1000 m l

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、
- 3) C 1～4 アルコキシカルボニル基、
- 10 4) C 2～4 アルケニルオキシカルボニル基、
- 5) C 1～4 アルコキシカルボニルオキシ基、または
- 6) -C O O- (C 1～4 アルキル) -フェニル基を表わし (ただし、R¹が水素原子以外の基を表わすとき、R²は水素原子を表わし、R²が水素原子以外の基を表わすとき、R¹は水素原子を表わす。)、

15 R³は

- 1) 水素原子、
- 2) C 1～4 アルキル基、
- 3) 水酸基、
- 4) -O- (C 1～4 アルキル) -フェニル基、または
- 20 5) ハロゲン原子を表わし、

E¹環は

- 1) 5～7 員の不飽和炭素環、または
- 2) 5～7 員の不飽和ヘテロ環を表わし、

E²環は

- 1) 5～7員の不飽和炭素環、または
- 2) 5～7員の不飽和ヘテロ環を表わし、

E³環は

- 5 1) 存在しないか、
- 2) 5～7員の不飽和または飽和の炭素環、または
- 3) 5～7員の不飽和または飽和のヘテロ環を表わし、

E⁴環は、

- 1) 5～6員の不飽和炭素環、または
- 10 2) 5～6員の不飽和ヘテロ環を表わし、

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、

- 1) -COOR⁸基（基中、R⁸は水素原子、C¹～8アルキル基、
-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または-（C¹～4アルキル）
-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。）、
- 15 2) -（C¹～4アルキル）-COOR⁹基（基中、R⁹は水素原子、
C¹～8アルキル基、-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または
-（C¹～4アルキル）-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。）、
- 3) -（C²～4アルケニル）-COOR¹⁰基（基中、R¹⁰は水素原子、
C¹～8アルキル基、-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または
- 20 -（C¹～4アルキル）-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。）、
- 4) -O-（C¹～4アルキル）-COOR¹¹基（基中、R¹¹は水素原子、
C¹～8アルキル基、-（C¹～4アルキル）-フェニル基、または
-（C¹～4アルキル）-O-（C¹～4アルキル）基を表わす。）、
- 5) -CONR¹²R¹³基（基中、R¹²は水素原子またはC¹～4
- 25 アルキル基を表わし、R¹³は水酸基、-O-（C¹～4アルキル）-
フェニル基またはシアノ基を表わす。）、
- 6) -P（O）（OR¹⁴）₂基（基中、R¹⁴は水素原子、C¹～4アルキ

ル基、または－（C 1～4アルキル）－フェニル基を表わす。））、または

7) C 1～8のアルキル基が置換しているか、またはしていないテトラゾール－5－イル基を表わし、

5 pおよびqはそれぞれ独立して、0または1～2の整数を表わすが、 $p + q$ は1または2であり、

R 6およびR 7はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) C 1～8アルキル基、

10 3) ニトロ基、

4) シアノ基、

5) ハロゲン原子、

6) －（C 1～4アルキル）－O－（C 1～4アルキル）－フェニル基、

15 7) －NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素原子またはC 1～8アルキル基を表わす。））、

8) －OR¹⁷基（基中、R¹⁷は水素原子、C 1～8アルキル基、CF₃基、C 2～5アシル基、－（C 1～4アルキル）－フェニル基、－（C 1～4アルキル）－OH基、－（C 1～4アルキル）－O－（C 1～4アルキル）基、または－（C 1～4アルキル）－O－（C 1～4アルキル）
20 －O－（C 1～4アルキル）基を表わす。））、

9) －（C 1～4アルキル）－OR¹⁷基（基中、R¹⁷は前記と同じ意味を表わす。））、または

10) －J¹－J²基（基中、J¹は

25 (1) －CONR¹⁸－基（基中、R¹⁸は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。））、

(2) －NR¹⁹CO－基（基中、R¹⁹は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。））、

- (3) $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}-$ 基 (基中、 R^{20} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (4) $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2-$ 基 (基中、 R^{21} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- 5 (5) $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-\text{NR}^{22}-$ 基 (基中、 R^{22} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (6) $-\text{CO}-$ 基、または
- (7) $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-\text{NR}^{23}\text{CO}-$ 基 (基中、 R^{23} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)を表わし、
- 10 J²は
- (1) 以下の (i)～(x) から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよいC 1～15 アルキル基:
- (i) $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-\text{OR}^{24}$ 基で置換されているか、
されていないC 3～7 シクロアルキル基、
- 15 (ii) フェニル基、
- (iii) 5～7 員の飽和ヘテロ環 (前記ヘテロ環はカルボキシ基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。)、
- (iv) OR^{24} 基 (基中、 R^{24} は水素原子、C 1～4 アルキル基、
20 $-\text{COO}-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-$ フェニル基、C 2～5 アシル基、または $-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-$ フェニル基を表わす。)、
- (v) $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 基 (基中、 R^{25} は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、 R^{26} は水素原子、C 1～4 アルキル基、
25 $-\text{COO}-(\text{C} 1 \sim 4 \text{ アルキル})-$ フェニル基、イミノ (C 1～4 アルキル) 基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基を表わす。)、

- (vi) $-S(O)_r-(C1\sim4\text{アルキル})$ 基 (基中、 r は 0 ~ 2 を表わす。)、
- (vii) $-COOR^{27}$ 基 (基中、 R^{27} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基または $-(C1\sim4\text{アルキル})$ -フェニル基を表わす。)、
- 5 (viii) $-CONR^{28}R^{29}$ 基 (基中、 R^{28} および R^{29} は、それぞれ独立して、(i) 水素原子、(ii) $C1\sim4$ アルキル基、(iii) 水酸基、あるいは (iv) 水酸基、フェニル基または $NR^{25}R^{26}$ 基から選ばれる基 1 個で置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わすか、あるいは R^{28} 基と R^{29} 基はそれらが結合する窒素原子と一緒になって、5 ~ 6 員の窒素含有飽和ヘテロ環を表わす。)、
- 10 (ix) ハロゲン原子、
- (x) トリハロメチル基、
- (2) $C2\sim8$ アルケニル基、
- 15 (3) $C1\sim4$ アルキル基、 $-COOR^{27}$ 基 (R^{27} 基は前記と同じ意味を表わす。)、 $-(C1\sim4\text{アルキル})-OR^{24}$ 基 (R^{24} 基は前記と同じ意味を表わす。)) から選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているか、またはされていない $C5\sim7$ シクロアルキル基、
- (4) $-NR^{25}R^{26}$ 基 (R^{25} および R^{26} 基は前記と同じ意味を表わす。)、または
- 20 (5) $C1\sim4$ アルキル基、オキソ基、イミノ ($C1\sim4$ アルキル) 基から選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているか、またはされていない 5 ~ 6 員の飽和ヘテロ環を表わすか、
- または、 R^{18} 基と J^2 基がそれらが結合する窒素原子と一緒になって、 C
- 25 $1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基または $-COOR^{27}$ 基 (R^{27} 基は前記と同じ意味を表わす。)) から選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているか、またはされていない窒素含有飽和ヘテロ環を表わし、

mは1～3の整数を表わし、

nは1～3の整数を表わし、

2つのR⁶基はE⁴環上の隣り合う炭素原子2個と一緒にあって、5～6員の不飽和炭素環、または5～6員の飽和ヘテロ環を形成してもよく（形成され

5 た環は1～3個のR⁴基およびR⁶基で置換されてもよい。）、

Aは

1) エチレン基、

2) ビニレン基、

3) エチニレン基、

10 4) $-O-CH_2-$ 基、

5) $-CH_2-O-$ 基、

6) $-NR^{30}CO-$ 基（基中、R³⁰は水素原子またはC¹～4アルキル基を表わす。）、

7) $-NR^{31}CHR^{32}-$ 基（基中、R³¹は水素原子またはC¹～4アル
15 キル基を表わし、R³²は水素原子、シアノ基、 $COOR^{36}$ 基（基中、
R³⁶は水素原子またはC¹～4アルキル基を表わす。）、または
 $CONR^{37}R^{38}$ 基（基中、R³⁷およびR³⁸はそれぞれ独立して、
水素原子またはC¹～4アルキル基を表わす。）を表わす。）、

8) $-CH_2-NR^{33}-$ 基（基中、R³³は水素原子またはC¹～4アルキ
20 ル基を表わす。）、

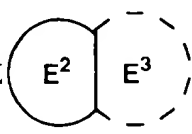
9) $-S-CH_2-$ 基、

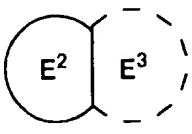
10) $-CH_2-S-$ 基、

11) $-SO_2NR^{34}-$ 基（基中、R³⁴は水素原子またはC¹～4アルキ
ル基を表わす。）、または

25 12) $-NR^{35}SO_2-$ 基（基中、R³⁵は水素原子またはC¹～4アルキ
ル基を表わす。）を表わす。）

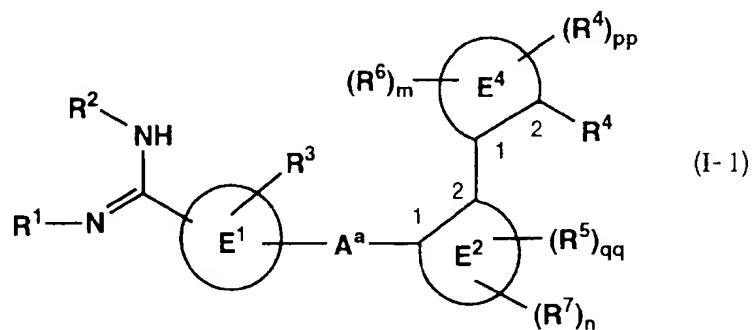
で示されるアミジノ誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

2. 式  中、E³環が存在しない請求の範囲1に記載の化合物。

5 3. 式  中、E³環が5～7員の不飽和または飽和の炭素環、または5～7員の不飽和または飽和のヘテロ環である請求の範囲1に記載の化合物。

4. Aが、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{NR}^{30}\text{CO}-$ 基、または
10 $-\text{NR}^{31}\text{CHR}^{32}-$ 基である請求の範囲1に記載の化合物。

5. 一般式 (I-1)



15

(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、

- 3) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
- 4) C 2 ~ 4 アルケニルオキシカルボニル基、
- 5) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニルオキシ基、または
- 6) -COO- (C 1 ~ 4 アルキル) -フェニル基を表わし (ただし、R¹が水素原子以外の基を表わすとき、R²は水素原子を表わし、R²が水素原子以外の基を表わすとき、R¹は水素原子を表わす。)、

R³は

- 1) 水素原子、
- 2) C 1 ~ 4 アルキル基、
- 10 3) 水酸基、
- 4) -O- (C 1 ~ 4 アルキル) -フェニル基、または
- 5) ハロゲン原子を表わし、

E¹環は

- 1) 5 ~ 7 員の不飽和炭素環、または
- 15 2) 5 ~ 7 員の不飽和ヘテロ環を表わし、

E²環は

- 1) 5 ~ 7 員の不飽和炭素環、または
- 2) 5 ~ 7 員の不飽和ヘテロ環を表わし、

E⁴環は、

- 20 1) 5 ~ 6 員の不飽和炭素環、または
- 2) 5 ~ 6 員の不飽和ヘテロ環を表わし、

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、

- 1) -COOR⁸基 (基中、R⁸は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、
- (C 1 ~ 4 アルキル) -フェニル基、または - (C 1 ~ 4 アルキル)
25 -O- (C 1 ~ 4 アルキル) 基を表わす。)、
- 2) - (C 1 ~ 4 アルキル) -COOR⁹基 (基中、R⁹は水素原子、
C 1 ~ 8 アルキル基、- (C 1 ~ 4 アルキル) -フェニル基、または

- (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) 基を表わす。)、
- 3) — (C 2 ~ 4 アルケニル) — COOR¹⁰ 基 (基中、R¹⁰ は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、— (C 1 ~ 4 アルキル) — フェニル基、または — (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) 基を表わす。)、
- 5 4) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) — COOR¹¹ 基 (基中、R¹¹ は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、— (C 1 ~ 4 アルキル) — フェニル基、または — (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) 基を表わす。)、
- 5) — CONR¹²R¹³ 基 (基中、R¹² は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、R¹³ は水酸基、— O — (C 1 ~ 4 アルキル) — フェニル基またはシアノ基を表わす。)、
- 10 6) — P (O) (OR¹⁴)₂ 基 (基中、R¹⁴ は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または — (C 1 ~ 4 アルキル) — フェニル基を表わす。)、または
- 7) C 1 ~ 8 のアルキル基が置換しているか、またはしていないテトラゾール-5-イル基を表わし、
- 15 p p および q q はそれぞれ独立して、0 または 1 を表わすが、p p + q q は 0 または 1 であり、
- R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立して、
- 1) 水素原子、
- 20 2) C 1 ~ 8 アルキル基、
- 3) ニトロ基、
- 4) シアノ基、
- 5) ハロゲン原子、
- 6) — (C 1 ~ 4 アルキル) — O — (C 1 ~ 4 アルキル) — フェニル基、
- 25 7) — NR¹⁵R¹⁶ 基 (基中、R¹⁵ および R¹⁶ はそれぞれ独立して水素原子または C 1 ~ 8 アルキル基を表わす。)、
- 8) — OR¹⁷ 基 (基中、R¹⁷ は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、CF₃ 基、

C 2 ~ 5 アシル基、- (C 1 ~ 4 アルキル) - フェニル基、- (C 1 ~ 4 アルキル) - OH 基、- (C 1 ~ 4 アルキル) - O - (C 1 ~ 4 アルキル) 基、または - (C 1 ~ 4 アルキル) - O - (C 1 ~ 4 アルキル) - O - (C 1 ~ 4 アルキル) 基を表わす。)、

5 9) - (C 1 ~ 4 アルキル) - OR¹⁷ 基 (基中、R¹⁷ は前記と同じ意味を表わす。)、または

10) - J¹ - J² 基 (基中、J¹ は

(1) - CONR¹⁸ - 基 (基中、R¹⁸ は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

10 (2) - NR¹⁹CO - 基 (基中、R¹⁹ は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(3) - SO₂NR²⁰ - 基 (基中、R²⁰ は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

15 (4) - NR²¹SO₂ - 基 (基中、R²¹ は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(5) - (C 1 ~ 4 アルキル) - NR²² - 基 (基中、R²² は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(6) - CO - 基、または

20 (7) - (C 1 ~ 4 アルキル) - NR²³CO - 基 (基中、R²³ は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、

J² は

(1) 以下の (i) ~ (x) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ 15 アルキル基:

25 (i) - (C 1 ~ 4 アルキル) - OR²⁴ 基で置換されているか、
されていない C 3 ~ 7 シクロアルキル基、

(ii) フェニル基、

- (iii) 5～7員の飽和ヘテロ環（前記ヘテロ環はカルボキシ基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）、
- 5 (iv) OR²⁴基（基中、R²⁴は水素原子、C 1～4アルキル基、
—COO—（C 1～4アルキル）—フェニル基、C 2～5ア
シル基、または—（C 1～4アルキル）—フェニル基を表わ
す。）、
- 10 (v) NR²⁵R²⁶基（基中、R²⁵は水素原子またはC 1～4アル
キル基を表わし、R²⁶は水素原子、C 1～4アルキル基、
—COO—（C 1～4アルキル）—フェニル基、イミノ（C
1～4アルキル）基、またはC 1～4アルコキシカルボニル
基を表わす。）、
- (vi) —S(O)_r—（C 1～4アルキル）基（基中、rは0～2を
表わす。）、
- 15 (vii) —COOR²⁷基（基中、R²⁷は水素原子、C 1～4アルキ
ル基または—（C 1～4アルキル）—フェニル基を表わす。）、
- (viii) —CONR²⁸R²⁹基（基中、R²⁸およびR²⁹は、それ
ぞれ独立して、(i)水素原子、(ii)C 1～4アルキル基、(iii)水酸
基、あるいは(iv)水酸基、フェニル基またはNR²⁵R²⁶基か
20 ら選ばれる基1個で置換されたC 1～4アルキル基を表わす
か、あるいはNR²⁸R²⁹基として5～6員の窒素含有飽和
ヘテロ環を表わす。）、
- (ix) ハロゲン原子、
- (x) トリハロメチル基、
- 25 (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 1～4アルキル基、—COOR²⁷基（R²⁷基は前記と同じ意味
を表わす。）、—（C 1～4アルキル）—OR²⁴基（R²⁴基は前

記と同じ意味を表わす。) から選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているか、またはされていない C 5 ~ 7 シクロアルキル基、

(4) $-NR^{25}R^{26}$ 基 (R^{25} および R^{26} 基は前記と同じ意味を表わす。)、または

5 (5) C 1 ~ 4 アルキル基、オキシ基、イミノ (C 1 ~ 4 アルキル) 基から選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているか、またはされていない 5 ~ 6 員の飽和ヘテロ環を表わすか、

または、 R^{18} 基と J^2 基がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基または $-COOR^{27}$ 基 (R^{27}

10 基は前記と同じ意味を表わす。) から選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているか、またはされていない窒素含有飽和ヘテロ環を表わし、

m は 1 ~ 3 の整数を表わし、

n は 1 ~ 3 の整数を表わし、

2 つの R^6 基は E^4 環上の隣り合う炭素原子 2 個と一緒にあって、5 ~ 6 員の

15 不飽和の炭素環、または 5 ~ 6 員の飽和ヘテロ環を形成してもよく (形成された環は 1 ~ 3 個の R^4 基および R^6 基で置換されてもよい。)、

A^a は、

(1) $-CH_2-O-$ 基、

(2) $-NR^{30}CO-$ 基、または

20 (3) $-NR^{31}CHR^{32}-$ 基を表わす。

ただし、 E^2 環の A^a 基および E^4 環への置換位置はオルト位であり、 E^4 環の E^2 環および必須である 1 個の R^4 の置換位置はオルト位である。)

で示される請求の範囲 1 に記載のアミジノ誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

25

6. 少なくとも 1 個の R^6 基が、 $-J^1-J^2$ 基である請求の範囲 1 に記載の化合物。

7. 化合物が、

- (1) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 5 (2) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ジメチルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (3) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (4) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((カルボキシメ
- 10 チル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (5) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (6) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ベンジルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 15 (7) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - フェネチルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (8) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (9) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 -
- 20 ((1 - メトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (10) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (11) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - イソプロピルカル
- 25 バモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (12) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3 - メチルブチル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

- (13) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-エチルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (14) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ブチルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (15) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メチル-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (16) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((シクロヘキシルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (17) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((5-(t-ブ
- 10 トキシカルボニルアミノ)ペンチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (18) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((1-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (19) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((テトラヒドロ
- 15 ピラン-4-イルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (20) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (21) 2' - (4-アミノ-2-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 4-((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 20 (22) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(N-メチル-N-(2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (23) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((2-メチル-1-(メチルアミノメチル)プロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (24) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (25) 2' - (4-アミノ-2-メチルフェニルカルバモイル) - 4-((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、

- (26) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロプロピルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (27) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メチルカルバモイル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (28) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロペンチルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (29) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((シクロブチルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 10 (30) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (31) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メトキシカルボニルエチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (32) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-エトキシカルボニルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (33) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸
- 20 (34) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルチオエチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (35) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルスルフィニルエチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (36) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-ジメチル
- 25 アミノメチル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (37) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフ

フェニルカルボン酸、

(38) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

5 (39) 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4 - ((2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

(40) 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4' - メトキシ - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

10 (41) 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

(42) 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

(43) 2' - (4 - (N² - ヒドロキシアミジノ) フェニルアミノメチル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

15 (44) 2' - (4 - (N² - ヒドロキシアミジノ) フェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

(45) 2 - (4 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - ((2 - メチルプロピル) カルバモイル) 安息香酸、

20 (46) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - プロピルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、

(47) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

25 (48) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1, 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

(49) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ペンチルカルバモイル - 2 - ビフェニルカルボン酸、

- (50) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ヘキシルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (51) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((1, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (52) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (53) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-((3, 3-ジメチルブチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 10 (54) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (55) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(((1S)-1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (56) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(((1R)-1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (57) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ピリジン-4-イル) - 5-((2-メチルプロピル)カルバモイル)安息香酸、
- 20 (58) 2' - (6-アミノピリジン-3-イル) - 4-((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (59) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メトキシ-4-((1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (60) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(((1S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、

- (61) 2' - (6-アミノピリジン-3-イルカルバモイル) - 2 - ((1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (62) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (63) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-カルボキシエチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (64) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((3-カルボキシプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (65) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((5-アミノペンチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 10 (66) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((ピペリジン-4-イルメチル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (67) 2' - (6-アミノピリジン-3-イルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (68) 2' - (6-アミノピリジン-3-イルカルバモイル) - 4' - メトキシ-4 - ((1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (69) N-ヒドロキシ-2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボキサミド、
- 20 (70) N-ヒドロキシ-2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ-4 - ((2-メチルプロピル)カルバモイル) - 2-ビフェニルカルボキサミド、
- (71) 2 - [4 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 - [(1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- 25 (72) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリジル] - 5 - [(2-メチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- (73) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3-ピリジル] - 5 - [(1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルバモイル]安

息香酸、

- (74) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1, 1-ジメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (75) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S) - t
5 - ブチル - 2 - メトキシカルボニルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (76) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチルシクロヘキシルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (77) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1-イソプロピ
10 ル - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (78) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(4, 4-ジメチルオキソラン - 3 (S) - イル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (79) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] -
15 5 - [(2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (80) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル - 3-ピリジル] - 5 - [(3-ヒドロキシメチル - 2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (81) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] -
20 5 - [(1, 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (82) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (R), 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (83) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (S), 2, 2-トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸
- (84) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル - 3-ピリジル] - 5 - [(2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (85) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ - 3-ピリジル] - 5 - [(2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

- (86) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1-メトキシカルボニルシクロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (87) 2 - [4 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2-メチルプロピル) カルバモイル]
- 5 安息香酸、
- (88) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル - 3-ピリジル] - 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (89) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 10 5 - [(1 (S) - ヒドロキシメチル - 2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (90) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(2-メトキシカルボニル - 2, 2-ジメチルエチル) カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (91) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メチル - 3-ピリジル] - 5 - [(1 (S) - メトキシカルボニル - 2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (92) 2 - [4 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 - [(1 (S) - メトキシカルボニル - 2-メチルプロピル) カルバモイ
- 20 ル] 安息香酸、
- (93) 2' - (4-アミノ - 3-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 4 - (2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (94) 2' - (4-アミノ - 3-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 4 - (1, 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボ
- 25 ン酸、
- (95) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1, 3-ジメチルブチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、

- (96) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチル-1 (R) -シクロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸
- (97) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 - [(1 (S) -カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル] 安息香酸、
- 5 香酸、
- (98) 2 - [3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2-フリル] - 5 - (2-メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (99) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-チエニル] - 5 - (2-メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 10 (100) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル)カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (101) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (1 (S) -カルボキシ-3-メチルブチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (102) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (103) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ-3-ピリジル] - 5 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (104) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4 - (2, 2-ジメチル-1 (S) -シクロペンチルカルバモイル) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 20 酸、
- (105) 2 - [3 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2-チエニル] - 5 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (106) 2 - [2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-チエニル] - 5 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 25 (107) 2 - [4 - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル] - 5 - (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、

- (108) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 3 - チエニル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (109) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - アミノ - 4 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 5 (110) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 3 - フリル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (111) 2 - [4 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - メチル - ピリジン - 5 - イル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 10 (112) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (1 (S) - モルホリノカルボニル - 3 - メチルブチルカルバモイル) 安息香酸、
- (113) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (1 (S) - メトキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 15 (114) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (1 (S) - メトキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (115) 2 - [2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 20 (116) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5' - アミノ - 4 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (117) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルカルバモイル) 安息香酸、
- 25 (118) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - メチル - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、

- (119) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [[5- (1-メチルエチル) -2, 2-ジメチルジオキサソール-5-イル] カルバモイル] 安息香酸、
- (120) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [1 (S) - (4-エトキシカルボニルオキサゾール-2-イル) -3-メチルブチル] カルバモイル] 安息香酸、
- (121) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -N-ヒドロキシカルバモイル) -3-メチルブチルカルバモイル] 安息香酸、
- 10 (122) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) -4-メチル安息香酸、
- (123) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- (1 (S) -ヒドロキシメチル-3-メチルブチルカルバモイル) -4-メチル安息香酸、
- 15 (124) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(4, 4-ジメチルオキサラン-3 (S) -イル) カルバモイル] -4-メチル安息香酸、
- (125) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- (1 (R), 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 20 (126) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (R) -2, 2-ジメチルシクロペンチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 25 (127) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -メチルアミノメチル-3-メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、

- (128) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(4, 4 - ジメチル - 2 - オキソオキソラン - 3 (S) - イル) カルバモイル] 安息香酸、
- (129) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3 - チエニル]
5 - 5 - [(1 (S) - アセチルオキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (130) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [[4 - カルボキシ - 4 - (2 - メチル - 2 - プロペニル) ピペリジル] カルボニル] 安息香酸、
- 10 (131) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [1 (S) - [N - メチル - N - (1 - イミノエチル) アミノメチル] - 3 - メチルブチル] 安息香酸、
- (132) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - アミノ - 4 - (1 (R), 2, 2 - トリメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニル
15 カルボン酸、
- (133) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [[1 - (1 - イミノエチル) - 4 - (2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルバモイル] 安息香酸、
- (134) 3 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 6 - [(1 (R), 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバ
20 モイル] - 2 - ピリジンカルボン酸、
- (135) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (t - ブチルカルバモイル) 安息香酸、
- (136) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバモイル) 安息
25 香酸、
- (137) 2 - [3 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 2 - チエニル] - 6 - (t - ブチルカルバモイル) - 2 - ピリジンカルボン酸、

- (138) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- (2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) 安息香酸、
- (139) 2- [2- [(2-アミノピリミジン-5-イル) カルバモイル] -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- 5 (140) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [[1-(S) - (2-アミノエチル) -3-メチルブチル] カルバモイル] 安息香酸、
- 10 (141) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (142) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(2, 2-ジエチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 15 酸、
- (143) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [((1-ヒドロキシメチル) シクロブチルメチル) カルバモイル] 安息香酸、
- (144) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(2-エチル-2-ヒドロキシメチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 20 (145) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [((1-ヒドロキシメチル) シクロペンチルメチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 25 (146) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(2-プロピル-2-ヒドロキシメチルペンチル) カルバモイル] 安息香酸、

- (147) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(2- (2-メチルプロピル) -2-ヒドロキシメチル-4-メチルペンチル) カルバモイル] 安息香酸、
- (148) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1-ヒドロキシメチルシクロペンチル) カルバモイル] 安息香酸、
- (149) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1- (2-メチルプロピル) -1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 10 (150) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) - (ヒドロキシメチル) -2 (S) -メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- (151) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -イソプロピル-3-アミノプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- 15 (152) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) - (2-アミノエチル) -3-メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- (153) 2- [2- (4-アミジノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) - (2-アミノエチル) -2 (S) -メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 20 (154) 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) -4- [(1 (S) -カルボキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] -2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (155) 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) -4- (1-カルボキシシクロペンチルカルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸、
- (156) 2' - (4-アミジノフェニルカルバモイル) -4- [(2-カルボキシ-2, 2-ジメチルエチル) カルバモイル] -2-ビフェニルカルボン

酸、

(157) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メチル-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -カルボキシ-2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

- 5 (158) 2- [4- (4-アミノフェニルカルバモイル) -3-ピリジル] -5- [(1 (S) -カルボキシ-2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

(159) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) -4- [(1-カルボキシ-1-メチルエチル) カルバモイル] -2-ビフェニルカルボン酸、

- 10 (160) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [1 (S) - (4-カルボキシオキサゾール-2-イル) -3-メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、

(161) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) -4- (2, 2-ジメチルシクロペンチルカルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸、

- 15 (162) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) -4- [(N-メチル-N-t-ブチルアミノ) カルバモイル] -2-ビフェニルカルボン酸、

(163) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メチル-3-ピリジル] -5- [(3-メチル-2-ブテニル) カルバモイル] 安息香酸、

- 20 (164) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) -5' -ニトロ-4- (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸、

(165) 3- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -6- [(1-イソプロピル-2-メチルプロピル) カルバモイル] -2-ピリジンカルボン酸、

- 25 (166) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

- (167) 2' - [(2-アミジノ-5-ピリジル) カルバモイル] - 4' - メ
トキシ-4 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)
カルバモイル] - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (168) 2' - [(2-アミジノ-5-ピリジル) カルバモイル] - 4 - [(1
5 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] -
2-ビフェニルカルボン酸、
- (169) 2 - [4 - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル]
- 5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カル
バモイル] 安息香酸、
- 10 (170) 2 - [4 - [(2-アミジノ-5-ピリジル) カルバモイル] - 3-
ピリジル] - 5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロ
ピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (171) 2 - [2 - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 3-ピリジル]
- 5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カル
15 バモイル] 安息香酸、
- (172) 2 - [2 - [(2-アミジノ-5-ピリジル) カルバモイル] - 3-
ピリジル] - 5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロ
ピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (173) 2 - [2 - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3
20 -ピリジル] - 5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロ
ピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (174) 2 - [2 - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 6-メチル-3
-ピリジル] - 5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-3-メチルブチル)
カルバモイル] 安息香酸、
- 25 (175) 2 - [2 - (4-アミジノフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ-
3-ピリジル] - 4-メチル-5 - [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2,
2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

- (176) 2- [3- (4-アミノフェニルカルバモイル) -2-チエニル]
-5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カル
バモイル] 安息香酸、
- (177) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -3-チエニル]
5 -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カル
バモイル] 安息香酸、
- (178) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-
3-ピリジル] -5- [(1-ヒドロキシメチル-1-メトキシカルボニル
-3-メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 10 (179) 2- [2- [N- (4-アミノフェニル) -N-メチルカルバモイ
ル] -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチ
ル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (180) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-
3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル
15 プロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (181) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-イソプロピ
ルオキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2
-ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (182) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-クロロ-3
20 -ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルブ
ロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (183) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-
3-ピリジル] -5- [(1 (S) - (2-ヒドロキシアチル) -2, 2-
ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- 25 (184) 3- [3- (4-アミノフェニルカルバモイル) -2-チエニル]
-6- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カル
バモイル] -2-ピリジンカルボン酸、

- (185) 3-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-6-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]-2-ピリジンカルボン酸、
- (186) 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[[1(S)-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-3-メチルブチル]カルバモイル]安息香酸、
- (187) 3-[2-(2-アミノ-5-ピリジルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-6-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]-2-ピリジンカルボン酸、
- 10 (188) 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-ジメチルアミノ-3-ピリジル]-5-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- (189) 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-ブトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- 15 (190) 2-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)カルバモイル]-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- (191) 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-プロポキシ-3-ピリジル]-5-[(1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- 20 (192) 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(S),2-ビスヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、
- 25 (193) 2-[2-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-エトキシ-3-ピリジル]-5-[(1(S),2-ビスヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)カルバモイル]安息香酸、

- (194) 5- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -2- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] -4-ピリジンカルボン酸、
- (195) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- (196) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-エトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-3, 3-ジメチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 10 (197) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-3, 3-ジメチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- (198) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) -4' -ヒドロキシメチル-4- (2-メチルプロピルカルバモイル) -2-ビフェニルカルボン
- 15 酸、
- (199) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) -4' -ヒドロキシメチル-4- (1, 2, 2-トリメチルプロピルカルバモイル) -2-ビフェニルカルボン酸、
- (200) 3- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -4-メトキシフェニル] -6- [(1 (S) -ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) カルバモイル] -2-ピリジンカルボン酸、
- 20 (201) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) フェニル] -5- (2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル) -3-フランカルボン酸、
- (202) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(3-アミノ-1 (S) -t-ブチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、
- 25 (203) 2- [2- (4-アミノフェニルカルバモイル) -6-メトキシ-3-ピリジル] -5- [(1, 1-ビスヒドロキシメチル-2-メチルプロ

ピル) カルバモイル] 安息香酸、

(204) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(4 - (2 - メチルプロピル) - 4 - ビペリジノ) カルバモイル] 安息香酸、

5 (205) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(2 - アミノ - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸・メタンスルホン酸、

(206) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(1 (S) - (4 - アミノブチルカルバモイル) - 3 - メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、

10 (207) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

(208) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(3 - アミノ - 1 (S) - t - ブチルプロピル) カルバモイル] 安息香酸、

15 (209) 2 - [2 - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 - ピリジル] - 5 - [(4 - アミノ - 1 (S) - t - ブチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、

20 (210) N - ヒドロキシ - 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - [(1 (R), 2, 2 - トリメチルプロピル) カルバモイル] - 2 - ビフェニルカルボキサミド、

(211) 2' - (4 - アミジノベンジルオキシ) - 4 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

25 (212) 2' - (4 - アミジノベンジルオキシ) - 4 - (1 (S) - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

- (213) 2' - (4 - アミノベンジルオキシ) - 4' - メチル - 4 - (1 (S) -
 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフ
 ェニルカルボン酸、
- (214) 2' - (4 - アミノフェニルアミノメチル) - 4 - (1 (S) -
 5 ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチルプロピルカルバモイル) - 2 - ビフ
 エニルカルボン酸、
- (215) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルアミノメチル) - 3 - ピリジル]
 - 5 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (216) 2 - [2 - (4 - アミノフェニルアミノメチル) - 6 - メチル - 3
 10 - ピリジル] - 5 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- (217) 2 - [4 - (4 - アミノフェニルアミノメチル) - 3 - ピリジル]
 - 5 - (2 - メチルプロピルカルバモイル) 安息香酸、
- それらのメチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル、それらの非
 毒性塩、またはそれらの水和物塩である請求の範囲1に記載の化合物。

15

8. 化合物が、

- (1) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチル - 2 - ビ
 フェニルカルボン酸、
- (2) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (1 - カルボ
 20 キシ - 2 - メチルプロピル) カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (3) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボ
 ン酸、
- (4) 2, 3 - ジヒドロ - 2, 2 - ジメチル - 5 - (2 - (4 - アミノフェ
 ニルカルバモイル) フェニル) - 6 - ベンゾフランカルボン酸、
- 25 (5) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 2, 3 - ビフェニルジ
 カルボン酸
- (6) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 6 - メチル - 2 - ビフ
 エニルカルボン酸、

- (7) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (8) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (9) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (10) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (11) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 10 (12) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-メチル-2-ビフェニルカルボン酸、
- (13) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-メチル-2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (14) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (15) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メチル-5-クロロ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (16) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 20 (17) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-メチル-4-メトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (18) 2 - (2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 1-ナフタレンカルボン酸、
- 25 (19) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3-メチル-2-ビフェニルカルボン酸、
- (20) 3 - (2 - (4-アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 7-メトキシ-2-ナフタレンカルボン酸、

- (21) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-5-メ
トキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- (22) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2,4-ビフェニルジ
カルボン酸、
- 5 (23) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-6-メ
トキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- (24) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-メ
トキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- (25) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3,4-ジメトキシ-
10 2-ビフェニルカルボン酸、
- (26) 6-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-1,2-
メチレンジオキシベンゼン-5-カルボン酸、
- (27) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-ニトロ-2-ビ
フェニルカルボン酸、
- 15 (28) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルホスホ
ン酸、
- (29) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-フルオロ-2-ビ
フェニルカルボン酸、
- (30) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-(2-メトキシカ
20 ルボニルエチル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (31) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-(2-メトキシエ
トキシ)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (32) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-トリフルオロメト
キシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (33) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-(2-
メトキシエトキシ)-2-ナフタレンカルボン酸、
- (34) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-((イソプロピル
カルボニル)アミノメチル)-2-ビフェニルカルボン酸、

- (35) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ((2 - メチルプロピル) スルファモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (36) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 5 - クロロ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 5 (37) 3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸、
- (38) 2' - (3 - アミノフェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (39) 2 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) ケイ皮酸、
- 10 (40) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ビフェニル - 2 - イルオキシ酢酸、
- (41) 3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸、
- (42) 1 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) フェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸、
- 15 (43) 3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸、
- (44) 3 - (2 - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - プロポキシフェニル) - 2 - ナフタレンカルボン酸、
- 20 (45) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - ニトロ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (46) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (47) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) - 4 - クロロ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 25 (48) 2' - (4 - アミノフェニルカルバモイル) ビフェニル - 2 - イル酢酸、

- (49) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5-ニトロ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (50) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-メチルアミノメチル-2-ビフェニルカルボン酸・ベンジルエステル、
- 5 (51) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-エトキシカルボニルメトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (52) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4-(2-(メトキシメトキシ)エトキシ)-ビフェニルカルボン酸、
- (53) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-5-メ
- 10 トキシメトキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- (54) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-メトキシメトキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- (55) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-アミノ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (56) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-クロロ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (57) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (58) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 3'-ベンジルオキシ
- 20 -2-ビフェニルカルボン酸、
- (59) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6'-メチル-2-ビフェニルカルボン酸、
- (60) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5'-メチル-2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (61) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-イソプロピル-2-ビフェニルカルボン酸、
- (62) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4'-tert-ブチル-2-ビフェニルカルボン酸、

- (63) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - エチル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (64) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (65) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - シアノ - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (66) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - メトキシ - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (67) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 6' - メトキシ - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 10 (68) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 5' - クロロ - 4-メチル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (69) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メトキシ - 4-メチル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (70) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - ジメチルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (71) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 2, 4' - ビフェニルジカルボン酸、
- (72) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルカルバモイル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 20 (73) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - メチルアミノメチル - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (74) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (75) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - フルオロ - 2-ビフェニルカルボン酸、
- (76) 2' - (4-アミノフェニルカルバモイル) - 4' - (2-メトキシエトキシ) - 2-ビフェニルカルボン酸、

- (77) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - トリフルオロメトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (78) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - ((メトキシカルボニルメチル)カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 5 (79) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - ((1 - メトキシカルボニル - 2 - フェニルエチル)カルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (80) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - エトキシカルボニルメトキシ - ビフェニルカルボン酸、
- 10 (81) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - ヒドロキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (82) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 5' - ヒドロキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (83) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4' - ブロモ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 15 (84) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 4 - ブロモ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (85) 2' - (4 - アミジノフェニルカルバモイル) - 3' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 20 (86) 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (87) 2' - (4 - アミジノフェニルアミノメチル) - 4' - メトキシ - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- (88) 2' - (4 - (N² - t - プトキシカルボニルオキシアミジノ)フェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、
- 25 (89) 2' - (4 - (N² - エトキシカルボニルアミジノ)フェニルカルバモイル) - 2 - ビフェニルカルボン酸、

- (90) 2-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)安息香酸、
- (91) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-(3-メチルブトキシ)-2-ビフェニルカルボン酸、
- 5 (92) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-メチルアミノメチル-2-ビフェニルカルボン酸、
- (93) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-カルボキシメトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (94) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシ
- 10 エトキシ)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (95) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-5-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- (96) 3-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)フェニル)-8-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸、
- 15 (97) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-((2-メチルプロピル)アミノメチル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (98) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3'-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (99) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-((カルボキシ
- 20 メチル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (100) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-((1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (101) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-カルボキシメトキシ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (102) 2'-(4-(N²-ヒドロシアミノ)フェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (103) N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド

- (104) N-ヒドロキシ-N-メチル-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド、
- (105) N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-メチル-2-ビフェニルカルボキサミド、
- 5 (106) N-ヒドロキシ-2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-メトキシ-2-ビフェニルカルボキサミド、
- (107) N-ヒドロキシ-2'-(4-(N²-エトキシカルボニルアミノ)フェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド
- (108) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-アミノ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 10 (109) 3-(2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)ビフェニル-2-イル)プロパン酸、
- (110) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-メチルカルボニルアミノ-2-ビフェニルカルボン酸、
- 15 (111) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4'-メチルカルボニルアミノ-2-ビフェニルカルボン酸、
- (112) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-((2-メチルプロピルカルボニル)アミノ)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (113) N-ヒドロキシ-2'-(4-(N²-ヒドロキシアミノ)フェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボキサミド、
- 20 (114) 2'-(4-(N²-(2-プロベニル)オキシカルボニルアミノ)フェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸
- (115) 2'-(1-(4-アミノフェニルアミノ)-1-メトキシカルボニルメチル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- 25 (116) 2'-(1-(4-アミノフェニルアミノ)-1-メチルカルバモイルメチル)-2-ビフェニルカルボン酸、
- (117) 2'-(1-(4-アミノフェニルアミノ)-1-シアノメチル)

- 2 — ビフェニルカルボン酸、
- (118) 2' — (1 — (4 — アミジノフェニルアミノ) — 1 — カルボキシメチル) — 2 — ビフェニルカルボン酸、
- (119) 2' — (4 — アミジノベンジルオキシ) — 2 — ビフェニルカルボン酸、
- 5 (120) 2' — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 2 — (テトラゾール — 5 — イル) ビフェニル・メタンスルホン酸
- (121) 2 — [2 — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 6 — メチル — 3 — ピリジル] — 5 — (2, 2 — ジメチルプロピルオキシカルボニル) 安息香酸、
- 10 (122) 4 — [2 — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 6 — メチル — 3 — ピリジル] イソフタル酸、
- (123) 4 — [2 — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 6 — メトキシ — 3 — ピリジル] イソフタル酸、
- (124) 2 — [2 — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 6 — メトキシ —
- 15 3 — ピリジル] — 5 — [1 — (2, 2 — ジメチルプロピル) テトラゾール — 5 — イル] 安息香酸、
- (125) 2 — [2 — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 6 — メトキシ — 3 — ピリジル] — 5 — [(2, 2 — ジエチルブチルオキシ) カルバモイル] 安息香酸、
- 20 (126) 2' — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 4 — (3 — メチルブチルカルボニル) — 2 — ビフェニルカルボン酸、
- (127) 2 — [2 — (4 — アミジノフェニルカルバモイル) — 6 — メトキシ — 3 — ピリジル] — 5 — [(2 — アミノ — 2 — ヒドロキシメチル — 3 — メチルブチル) カルバモイル] 安息香酸、
- 25 それらのメチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物塩である請求の範囲 1 に記載の化合物。

9. 化合物が、

(1) 3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ビフェニルカルボン酸、

(2) 4-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-ビフェニルカルボン酸、

5

(3) 3'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、

(4) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-3-ビフェニルカルボン酸、

10 (5) 2'-(4-アミノフェニルカルバモイル)-4-ビフェニルカルボン酸、

(6) 2'-(4-アミノフェノキシメチル)-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、

(7) 2'-(4-アミノフェニルチオメチル)-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、

15

(8) 2'-(4-アミノフェニルエチニル)-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、

(9) 2'-(4-アミノフェニルエチニル)-2-ビフェニルカルボン酸、

(10) 2'-((1E)-2-(4-アミノフェニル)エテニル)-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、

20

(11) 2'-((1E)-2-(4-アミノフェニル)エテニル)-2-ビフェニルカルボン酸、

(12) 2'-(2-(4-アミノフェニル)エチル)-4-((2-メチルプロピル)カルバモイル)-2-ビフェニルカルボン酸、

25 (13) 2'-(2-(4-アミノフェニル)エチル)-2-ビフェニルカルボン酸、

(14) 2-[2-(4-アミノフェノキシカルボニル)-6-メトキシ-3-ピリジル]-5-[1(S)-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルブ

ロピル) カルバモイル] 安息香酸、

それらのメチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物塩である請求の範囲1に記載の化合物。

5 10. 化合物が、

(1) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)安息香酸、

(2) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-(1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)カルバモイル

10 ル)安息香酸、

(3) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-(2-メチルプロピル)カルバモイル)安息香酸、

(4) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-6-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸、

15 (5) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-7-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸、

(6) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸、

(7) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-メチル安息香酸、

20

(8) 2-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-1-イル)安息香酸、

(9) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸、

25 (10) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-プロポキシ安息香酸、

(11) 2-(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-(4-アミノフェニルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸、

- (12) 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-(4-アミノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)安息香酸、
- (13) 2-(6-(4-アミノフェニルカルバモイル)インダン-5-イル)安息香酸、
- 5 (14) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-8-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸、
- (15) 2-(6-(4-アミノフェニルカルバモイル)-1, 2-メチレンジオキシベンゼン-5-イル)安息香酸、
- (16) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-8-ヒドロキシナ
- 10 フタレン-2-イル)安息香酸、
- (17) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-(2-メトキシエトキシ)ナフタレン-2-イル)安息香酸、
- (18) 2-(3-(4-アミノフェニルカルバモイル)-5-ヒドロキシナフタレン-2-イル)安息香酸、
- 15 (19) 2-(6-(4-アミノフェニルカルバモイル)-1-ベンジルオキシメチルベンゾイミダゾール-5-イル)安息香酸、
- (20) 2-(5-(4-アミノフェニルカルバモイル)-1-ベンジルオキシメチルベンゾイミダゾール-6-イル)安息香酸、
- (21) 2-(6-(4-アミノフェニルカルバモイル)ベンゾフラン-5-
- 20 イル)安息香酸、
- (22) 2-(5-(4-アミノフェニルカルバモイル)ベンゾフラン-6-イル)安息香酸、
- (23) 2-(3-(4-アミノフェニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル)安息香酸、
- 25 (24) 2-(3-(4-アミノフェニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル)-5-((2-メチルプロピル)カルバモイル)安息香酸、
- (25) 2-(2-(4-アミノフェニルカルバモイル)ベンゾチオフェン-3-イル)安息香酸、

- (26) 2-(3-(4-アミジノフェニルカルバモイル)-5-メトキシベンゾフラン-2-イル)安息香酸、
- (27) 2-(6-(4-アミジノフェニルカルバモイル)ベンズイミダゾール-5-イル)安息香酸、
- 5 (28) N-ヒドロキシ-2-(3-(4-アミジノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-((2-メチルプロピル)カルバモイル)ベンズカルボキサミド、
- (29) N-ヒドロキシ-2-(3-(4-アミジノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)ベンズカルボキサミド、
- 10 (30) N-ヒドロキシ-2-(3-(4-アミジノフェニルカルバモイル)ナフタレン-2-イル)-5-メトキシベンズカルボキサミド、
- (31) 2-(6-(4-アミジノフェニルカルバモイル)イソキノリン-7-イル)安息香酸、
- それらのメチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル、それらの非
- 15 毒性塩、またはそれらの水和物塩である請求の範囲1に記載の化合物。

1 1. 請求の範囲1に記載の化合物を有効成分として含有する血液凝固第VIIa因子阻害剤。

- 20 1 2. 請求の範囲1に記載の化合物を有効成分として含有する凝固活性の亢進を伴う血管障害の予防および/または治療剤。

- 1 3. 請求の範囲1に記載の化合物を有効成分として含有する、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈血栓症（急性心筋梗塞、不安定狭心症）、脳梗塞、
- 25 脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血管障害に伴う疾病、肺血管障害における疾病（肺梗塞、肺塞栓）、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症、人工血管術後および人工弁置換後の血栓形成症、術後における血栓形成を伴う疾病、冠動脈バイパス手術後の再閉塞および再狭窄、経皮経管冠動脈形成術（percutaneous

transluminal coronary angioplasty) または冠動脈血栓溶解療法 (percutaneous transluminal coronary recanalization) 後の再閉塞および再狭窄、体外循環時の血栓形成、糸球体腎炎の予防および／または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07C257/18, A61K31/27, C07D309/04, A61K31/35, A61K31/41, C07D257/04, C07D213/78, C07D213/81, A61K31/44, C07D317/68, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07C257/18, A61K31/27, C07D309/04, A61K31/35, A61K31/41, C07D257/04, C07D213/78, C07D213/81, A61K31/44, C07D317/68, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE, 1902475, A (VEB Farbenfabrik Wolfen), 9 April, 1970 (09. 04. 70) & CH, 515968, A	1-10
A	WO, 97/23212, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Company), 3 July, 1997 (03. 07. 97) & EP, 874629, A1	1-13
A	US, 5342851, A (McNeil-PPC, Inc.), 30 August, 1994 (30. 08. 94) (Family: none)	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 7 May, 1999 (07. 05. 99)		Date of mailing of the international search report 18 May, 1999 (18. 05. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00622

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D307/78, C07D307/84, C07D307/22, C07D307/68, A61K31/34, A61K31/36,
C07D239/36, A61K31/505, C07D333/38, C07D333/70, A61K31/38, C07D405/12,
C07D401/10, C07D409/04, C07D211/28, A61K31/445, C07D235/08, A61K31/415

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D307/78, C07D307/84, C07D307/22, C07D307/68, A61K31/34, A61K31/36,
C07D239/36, A61K31/505, C07D333/38, C07D333/70, A61K31/38, C07D405/12,
C07D401/10, C07D409/04, C07D211/28, A61K31/445, C07D235/08, A61K31/415

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁶ C07C257/18, A61K31/27, C07D309/04, A61K31/35, A61K31/41, C07D257/04, C07D213/78, C07D213/81, A61K31/44, C07D317/68, C07D307/78, C07D307/84, C07D307/22, C07D307/68, A61K31/34, A61K31/36, C07D239/36, A61K31/505, C07D333/38, C07D333/70, A61K31/38, C07D405/12, C07D401/10, C07D409/04,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁶ C07C257/18, A61K31/27, C07D309/04, A61K31/35, A61K31/41, C07D257/04, C07D213/78, C07D213/81, A61K31/44, C07D317/68, C07D307/78, C07D307/84, C07D307/22, C07D307/68, A61K31/34, A61K31/36, C07D239/36, A61K31/505, C07D333/38, C07D333/70, A61K31/38, C07D405/12, C07D401/10, C07D409/04,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DE, 1902475, A (VEB Farbenfabrik Wolfen) 9. 4月. 1970 (09. 04. 70) &CH, 515968, A	1 ~ 10
A	WO, 97/23212, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Company) 3. 7月. 1997 (03. 07. 97) &EP, 874629, A1	1 ~ 13
A	US, 5342851, A (McNeil-PPC, Inc.) 30. 8月. 1994 (30. 08. 94) (ファミリーなし)	1 ~ 13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	07. 05. 99	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 411 9049 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D211/28, A61K31/445, C07D235/08, A61K31/415

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07D211/28, A61K31/445, C07D235/08, A61K31/415

